Über die sogenannte Guajacinsäure

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Hartmut Ulrich

aus Wiesenbusch/Schlesien

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0060

Über die sogenannte Guajacinsäure

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Hartmut Ulrich

aus Wiesenbusch/Schlesien

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 1. 1969

Dekan: Professor Dr. H. Blume

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Graf

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

MEINER FRAU

Die vorliegende Arbeit wurde im März 1966 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im Juli 1968 abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Auterhoff,
danke ich für die Anregungen und die Unterstützung bei dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einführung 1

Aufarbeitung der Droge 5

- Eigenschaften und Reinigung der "Rohen Guajacinsäure" 7
- Chromatographische Untersuchung der "Reinen Guajacinsäure" 10
- Molekulargewichtsbestimmungen 14
- UV- und IR-Spektren der "Guajacinsäure" 15
- Acetylierung der "Guajacinsäure" 20
- Methylierung der "Guajacinsäure" 21
- Hydrolyse der "Guajacinsäure" 23
- Spaltung mit Jodwasserstoff und Hydrierung der "Guajacinsäure" 25

Oxydativer Abbau der "Methyl-Guajacinsäure" 28

Trockendestillation der "Guajacinsäure" 29

Massenspektren der Substanzen MB und MA aus "Guajaconsäure" 36

- Katalytische Hydrierung und Reduktion der Substanz MB mit $LiAlH_4$ 39
- Lichteinwirkung auf die Substanz MA 42
- Pyrolyse von Substanz MA 43
- UV-Spektren von Substanz MB 43
- IR-Spektren von Substanz MB 47
- Kernresonanzspektrum und Formeldiskussion der Substanz MB 49

Zusammenfassung 53

Anhang: Synthetische Versuche 55

Beschreibung der Versuche 64

EINFÜHRUNG

In den tropischen und subtropischen Gebieten Amerikas wachsen die zu den Zygophyllaceen gehörenden Guajakbäume, Guajacum officinale L. und Guajacum sanctum L. Aus dem Kernholz dieser Bäume gewinnt man durch Ausschwelen, Auskochen mit Salzwasser oder Extraktion mit Alkohol das Guajakharz; es ist zu etwa 20-25 % im Kernholz enthalten.

Die frühere Verwendung der Droge als Heilmittel gegen Syphilis, Rheumatismus, Gichtbeschwerden und Tuberkulose ist obsolet. Heute besitzt das Harz vornehmlich analytisches Interesse. Auf Grund der charakteristischen Blaufärbereaktion dient es als chemisches Reagens auf Oxydasen und Peroxydasen. Praktische Bedeutung hat diese Reaktion für den Cyanidnachweis[1].

Als Hauptbestandteile des Harzes werden von SCHINDLER[2] folgende Stoffe aufgeführt:

"Guajaconsäure"	ca. 70 %
Guajaretsäure	10 - 13 %
"Guajacinsäure"	15 %

Obwohl man sich schon seit Anfang des 19. Jahrhunderts immer wieder mit dem Guajakharz beschäftigt hat, konnte bis jetzt nur die Struktur der optisch aktiven Guajaretsäure (I) ermittelt werden; SCHROETER[3]. SCHRECKER[4] stellte später fest, daß die Guajaretsäure von der optisch inaktiven meso-Dihydro-guajaretsäure (II) begleitet wird.

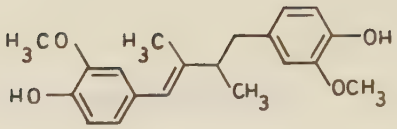
---

1) H. AUTERHOFF, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 5. Aufl., S. 93, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H., Stuttgart 1968

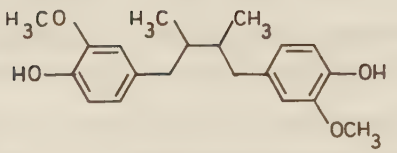
2) H. SCHINDLER, Arzneimittelforschung, 4, 95 (1954)

3) G. SCHROETER, L. LICHTENSTADT und D. IRINEU, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 1587 (1918)

4) A. W. SCHRECKER, J. Amer. chem. Soc. 79, 3823 (1957)



I



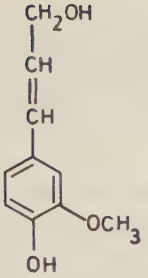
II

Diese Substanzen, wie auch die Stoffe, die später aus Petrolaetherfraktionen des Guajakharzes isoliert wurden, reiht man chemisch in die Gruppe der Lignane ein; HAWORTH[5].

Die heutigen Kenntnisse über die Biogenese von Lignanen verdanken wir vor allen Dingen FREUDENBERG[6] und ERDTMAN[7]. GEISSMAN[8] bringt eine Zusammenfassung über die Theorie der Lignan-biosynthese. Alle Hypothesen gehen von der Vorstellung aus, daß der Mechanismus radikalisch ablaufen muß; man hat die Bildung von Radikalen bis jetzt noch nicht nachweisen können. FREUDENBERG konnte durch radioaktiv markiertes Coniferin eindeutig feststellen, daß der Biogeneseweg des Fichtenholz-Lignins über den Coniferylalkohol (III) verläuft. Man ist heute geneigt anzunehmen, daß die

---

5) R.D.HAWORTH, Annual Rep.Progr.chem. 33, 266 (1936)
6) K.FREUDENBERG u. L.KNOF, Chem.Ber. 90, 2857 (1957)
K.FREUDENBERG, Chem.Ber. 92, LXXXIX-XCVIII (1959)
7) H.ERDTMAN, in Peach Tracy, Moderne Methoden der Pflanzenanalyse III, S. 428, Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1955)
8) T.H.GEISSMAN, Biogenesis of Natural Compounds, S. 610, Pergamon Press, Oxford - London - New York - Paris (1963)



III

Lignane hier einem ähnlichen Mechanismus ihre Entstehung verdanken.

Mit Sicherheit kann man heute annehmen, daß enzymatische Reaktionen an der Lignanbiosynthese beteiligt sind. Im Falle des Lignins konnte FREUDENBERG zeigen, daß durch enzymatische Oxydation von Coniferylalkohol ein Produkt erhalten wird, das sich vom natürlichen Lignin nicht unterscheiden läßt. - Wie die Lignifizierung nicht auf die Zellwände des Holzes allein beschränkt ist, sondern auch in Steinzellen von Früchten, Bast und Kork stattfindet, so finden sich Lignane außer im Harz und im Holz auch in anderen Pflanzenteilen, so in Blättern, Früchten und Wurzeln[9].

Die "Guajaconsäure" besteht nach jüngsten Untersuchungen eindeutig aus einem Substanzgemisch, dessen Zusammensetzung W.SCHULZ[10] teilweise klären konnte. Frühere Bearbeiter beschäftigten sich neben verschiedenen Isolierungsmethoden und Darstellungen von Derivaten vor allem mit der Trockendestillation des Harzes wie auch der "Guajaconsäure".

Übereinstimmend wurden als Pyrolyseprodukte Guajacol (IV), Kreosol (V), "Guajol" (VI) und Pyroguajacin (VII) gefunden. Das "Guajol" wurde später als Tiglinaldehyd erkannt. Die Bezeichnung "Guajol" ist irreführend, da nach KARRER[11] mit gleichem Namen das Sesquiterpen Champacol (VIII) bezeichnet ist. KÜHL[12] konnte im Pyrolysedestillat der "Guajaconsäure" zusätzlich Vanillin (IX) nachweisen.

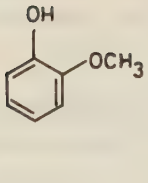
---

9) E.STEINEGGER u. R.HÄNSEL, Lehrbuch der allgemeinen Pharmakognosie, S. 153, Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1963)

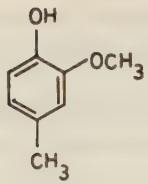
10) W.SCHULZ, Dissertation, Tübingen 1967

11) W.KARRER, Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, S. 769, Birkhäuser Verlag, Basel (1958)

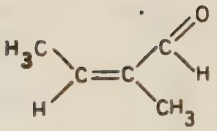
12) J.KÜHL, Dissertation, Braunschweig 1964



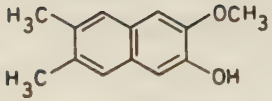
IV



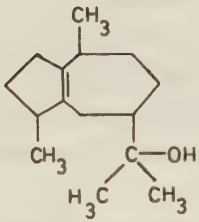
V



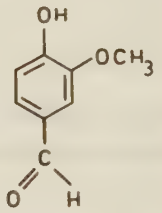
VI



VII



VIII



IX

Eine Zusammenstellung der älteren Literatur mit Hinweisen auf den heutigen Stand der Lignanchemie sowie eine systematische Nomenklatur finden sich bei KÜHL[12] und SCHULZ[10]. Beide Bearbeiter beschäftigten sich auch mit der Blaureaktion des Guajakharzes.

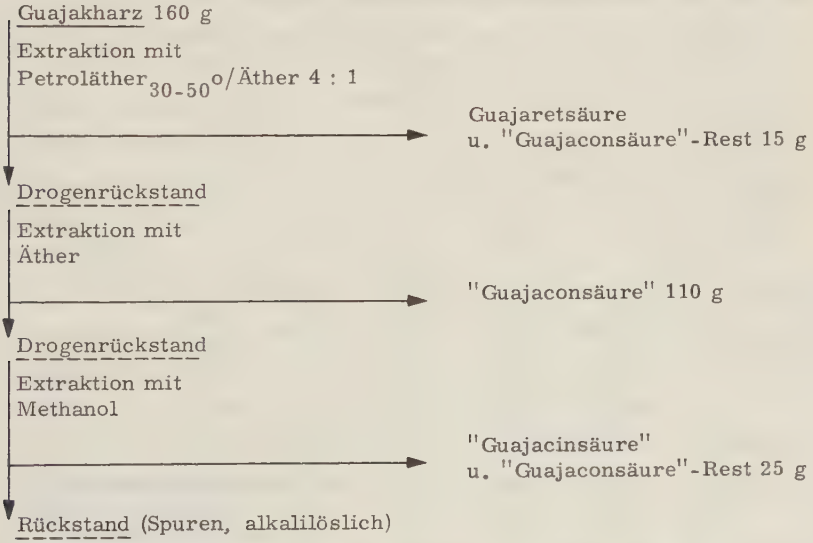
Die "Guajacinsäure", der dritte Hauptbestandteil des Guajakharzes, ist bis jetzt kaum untersucht worden, und wird bei älteren Autoren nur im Zusammenhang mit verschiedenen Aufarbeitungsmethoden erwähnt.

Die erste Aufgabenstellung für diese Arbeit bestand darin, aus dieser "Guajacinsäure" eventuell einheitliche Substanzen zu isolieren, Aussagen über ihr chemisches und physikalisches Verhalten zu machen und Parallelen oder Unterschiede zu der schon wesentlich besser bekannten "Guajaconsäure" aufzuzeigen.

AUFARBEITUNG DER DROGE

Um bei den Untersuchungen der "Guajacinsäure" als Vergleichssubstanz die "Guajaconsäure" zur Verfügung zu haben, wurde eine vollständige Trennung der drei Hauptharzbestandteile durchgeführt. Hierzu wurde die Methode von KÜHL nachgearbeitet, der das Verfahren von RICHTER[13] und ERDTMAN[7] abwandelte. Da die "Guajacinsäure" aber mengenmäßig wesentlich weniger im Harz enthalten ist als die "Guajaconsäure" wurde mit größeren Ansätzen gearbeitet.

Beispiel einer Aufarbeitung:



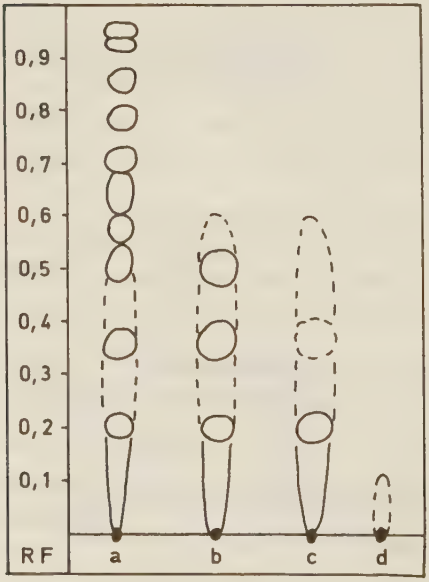
Die hier angegebenen Ausbeuten beziehen sich jeweils auf die ungereinigten Rohprodukte.

---

13) H. RICHTER, Arch. Pharmaz. 244, 90 (1906)

Das feinpulverisierte Harz wurde mit der achtfachen Menge Seesand verrieben und im Soxhlet mit einem Gemisch von Petroläther$_{30-50^{o}}$/Äther extrahiert. In dieser Phase befindet sich der größte Teil der Guajaretsäure, geringe Mengen "Guajaconsäure", sowie ein stark aromatisch riechender gelber Stoff, der alkali-unlöslich ist und so von der Guajaretsäure abgetrennt werden kann.

In der folgenden Extraktion mit Äther wird die Hauptmenge der "Guajaconsäure" aus dem Harz herausgelöst, daneben findet man in dieser Phase immer Reste der Guajaretsäure. Durch Verdampfen des Lösungsmittels gewinnt man die "Rohe Guajaconsäure". KÜHL zeigte, daß diese "Rohe Guajaconsäure" dünnschichtchromatographisch zehn Flecke ergibt. Durch Umfällen lassen sich vier bis fünf Flecke abtrennen, und man erhält die "Gereinigte Guajaconsäure" als amorphe Substanz in hellgelben Flocken. Für kleinere Mengen hat sich das Umfällungssystem Essigester/Cyclohexan bewährt. Zuletzt erfolgte eine mehrtägige Extraktion mit Methanol.



a. "Rohe Guajaconsäure"
b. "Gereinigte Guajaconsäure"
c. "Rohe Guajacinsäure"
d. "Gereinigte Guajacinsäure"

Abb. 1: Schematisches Dünnschichtchromatogramm mit Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens und Aether als Fließmittel.

Diese Methanolfraktion enthält die "Guajacinsäure", ist aber durch größere Mengen "Guajaconsäure" verunreinigt (Abb. 1).

Die quantitative Zusammensetzung des Harzes zeigt folgende Aufstellung:

Guajaretsäure	9,5 %
"Guajaconsäure"	69 %
"Guajacinsäure"	16 %
Verlust	5,5 %

Weichen diese Angaben von den Werten früherer Bearbeiter des Harzes geringfügig ab, so ist die Ursache in dem unterschiedlichen Drogenmaterial zu suchen.

Eigenschaften und Reinigung der "Rohen Guajacinsäure"

Die "Rohe Guajacinsäure" ist ein dunkelbraunes, amorphes Pulver von leicht aromatischem Geruch, kratzendem, leicht bitterem Geschmack und hat einen Schmelz- bzw. Erweichungspunkt von 190 bis 200°. Beobachtet man den Schmelzpunkt unter dem Mikroskop, so sieht man deutlich gelbe und rote Tropfen. Die "Guajacinsäure" ist nur in stark polaren Lösungsmitteln löslich, wie Äthanol, Methanol, Pyridin, Ameisensäure, Essigsäure, Dioxan; sie löst sich ferner in Dimethylformamid und verdünnter Alkalilösung. Die Löslichkeit in Alkali ist ein Hinweis darauf, daß es sich bei der "Guajacinsäure" ebenso wie bei der "Guajaconsäure" um Substanzen mit freien phenolischen OH-Gruppen handelt. - Vermutungen von HADELICH[14], daß die "Guajacinsäure" ein Glykosid ist, haben sich nicht bestätigt. Nach Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure lassen sich keine Zucker nachweisen.

Dünnschichtchromatogramme mit verschiedenen Lösungsmittelsystemen zeigen, daß die Substanz nicht einheitlich ist und als Hauptverunreinigung noch "Guajaconsäure" enthält (Abb. 1). Während die "Guajaconsäure" zu

---

14) W. HADELICH, J. prakt. Chem. 87, 342 (1862)

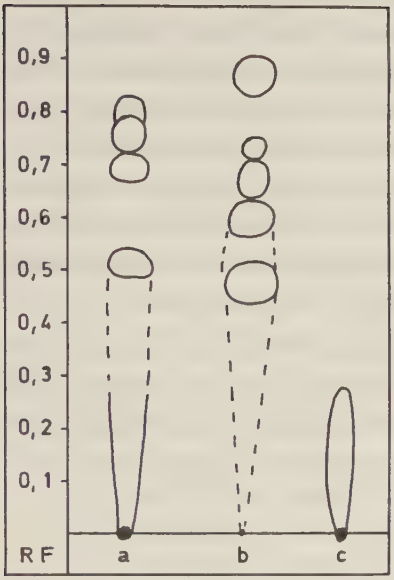
einem großen Teil relativ leicht vom Startpunkt des Dünnschichtohromatogramms entfernt und chromatographiert werden kann, gelingt das bei der "Guajacinsäure" nur durch Zusatz stark polarer Fließmittel, vor allen Dingen Methanol und Dioxan. Aber auch mit diesen Systemen bleiben immer deutliche Substanzmengen am Start zurück.

Reinigung durch Umfällung

Der Versuch, durch Umfällung eine Reinigung zu erreichen, führte zu keinem Erfolg. Als Lösungsmittel wurden Methanol, Dioxan oder n-Alkalilösung benutzt, als Fällungsmittel dienten Äther, Benzol, Äther-Benzol-Gemische, Wasser und stark verdünnte Salzsäure. Die Substanzen nahmen zwar eine hellere Farbe an, die Chromatogramme zeigten aber weiterhin die gleichen Verunreinigungen. Auch mehrmalige Umfällung brachte nicht die erwünschte Reinigung; die Schmelzpunkte stiegen dabei aber auf 250 - 260°.

Reinigung durch Chromatographie

Da durch Umfällung keine Abtrennung der die "Guajacinsäure" verunreinigenden "Guajaconsäure" erreicht werden konnte, wurde versucht, dies auf chromatographischem Wege zu erreichen. Es wurde ein Fließmittel gesucht, durch das die "Guajaconsäure"-Reste abgetrennt werden können, und dieses im System Chloroform/Methanol 61 + 9 gefunden (Abb. 2). Dieses System wurde mit Erfolg auf eine Kieselgel-Säule übertragen. Mit diesem Fließmittel bleibt die "Guajacinsäure" zunächst auf der Säule zurück und wird erst anschließend mit Methanol herausgelöst. Da bei dieser Operation die verunreinigenden "Guajaconsäure"-Reste nur ausgewaschen werden, kann die Säule relativ kurz sein. Die Lösung wurde filtriert und im Vakuum eingedampft.



a. "Rohe Guajacinsäure"
b. "Guajaconsäure"
c. "Gereinigte Guajacinsäure"

Abb. 2: Schematisches DC mit Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens und $CHCl_3/CH_3OH$ 61+9 als Fließmittel

Versucht man, diese Substanz wieder in Methanol zu lösen, so gelingt das nur teilweise; offensichtlich verharzte Anteile gehen nicht mehr in Lösung. Die erwähnte Säule - Länge 25 cm, Durchmesser 5 cm - kann mit 3 g der "Rohen Guajacinsäure" belastet werden, und man erhält auf diesem Wege ca. 1 g "Gereinigte Guajacinsäure", als braunes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 230 - 240°; - dünnschichtchromatographisch kann keine Veränderung der "Guajacinsäure" durch den Reinigungsprozeß auf der Säule festgestellt werden.

Ein Teil der braun-schwarzen, stark verharzten "Guajacinsäure" läßt sich mit Methanol nicht mehr vom Kieselgel ablösen. Eluiert man aber anschließend mit n-Natronlauge und fällt mit n-Salzsäure, so erhält man eine schwarze Substanz mit einem Schmelzpunkt von 230 - 260°. Auch weiterhin hält das Kieselgel noch verharzte Substanz zurück.

Um aus der "Guajaconsäure" und deren Derivaten säulenchromatographisch einheitliche Substanzen zu isolieren, hatte KÜHL[12] eine Vielzahl von Versuchen unternommen. Eine Auftrennung in einheitliche Substanzen wurde nicht erreicht, es zeigte sich vielmehr, daß stark braun gefärbte, verharzte Substanzen in den oberen Teilen der Säule zurückgehalten wurden. Die bisherigen Erfahrungen mit der "Guajacinsäure" machen deutlich, daß diese Substanz noch stärker vernetzt ist als die "Guajaconsäure". Säulenchromatographische Versuche mit der "Guajacinsäure" wurden daher unterlassen; denn positive Ergebnisse waren nicht zu erwarten.

Es wurde aber geprüft, ob die "Guajaconsäure" mit Hilfe des Sephadex-Gelfiltration-Verfahrens von der "Guajacinsäure" abgetrennt werden kann. Versuche mit verschiedenen Sephadex-Filtermassen und verschiedenen organischen und wäßrigen Lösungsmitteln führten zu keinem Erfolg.

Chromatographische Untersuchungen der "Reinen Guajacinsäure"

In neutralem, saurem und - nach AUTERHOFF und MAISS[15] - alkalischem Milieu wurden papierchromatographische Untersuchungen der "Guajacinsäure" durchgeführt; zum Vergleich wurde die "Guajaconsäure" stets mitchromatographiert. Alle durchgeführten Trennversuche führten zu keinem Erfolg. Mit Patridge-Gemisch lief die "Guajacinsäure" mit der Front. Mit weniger polarer Fließmitteln wanderte die "Guajacinsäure" entweder gar nicht, oder es zeigte sich ohne einen Trenneffekt eine starke Schwanzbildung. Sicher ist aber auch die "Gereinigte Guajacinsäure" ein Substanzgemisch.

Qualitative Trennung durch Schichtchromatographie

Die "Gereinigte Guajacinsäure" wurde am Sorptionsmittel Kieselgel-HF 254 "Merck" dünnschichtchromatographiert. Mit anderen Sorptionsmitteln wie Kieselgel-G und verschiedenen Aluminiumoxiden konnten keine besseren

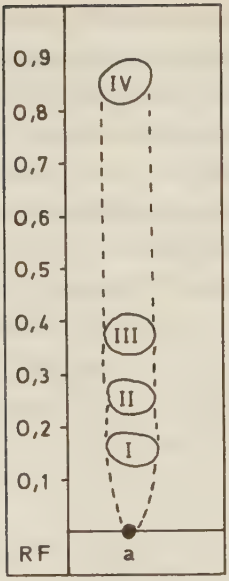
15) H. AUTERHOFF u. N. MAISS, Dtsch. Apoth. Ztg. 98, 659 (1958)

Trennungen erzielt werden. Auf basischem Aluminiumoxid wanderte die "Guajacinsäure" schlechter als auf saurem, gleiches zeigte sich, wenn man die Fließmittel mit Dimethylformamid versetzte. Auf Polyamid-Platten wanderte die "Guajacinsäure" besser als auf den oben genannten Platten, eine Trennung konnte aber nicht erreicht werden; hier ist dazu die Sichtbarmachung besonders schwierig; denn als geeignetes Sprühmittel hatte sich bei anorganischen Sorptionsmitteln Formalin-Schwefelsäure erwiesen. Dieses Reagens war aber bei Polyamid gar nicht, bei Papier nur mit Vorsicht anwendbar. Nach dem Besprühen wurden die Platten im Trockenschrank eine Viertelstunde bei 120° erhitzt. Die Löslichkeit der "Guajacinsäure" in Alkalilösung, ferner die Bande bei 3400 cm^{-1} im IR-Spektrum, weisen auf das Vorliegen von phenolischen OH-Gruppen hin. Es wurden auch folgende Sprühreagenzien angewandt:

1. Diazotierte Sulfanilsäure in wäßriger Lösung
2. Lösung von "Echtblau-B-Merck", Nachbehandeln mit verdünnter Natronlauge
3. Lösung von Eisen (III)-chlorid

Mit diesen Reagenzien konnten keine Trennungen sichtbar gemacht werden, vielmehr wurden Flecke und Schwänze gleich stark angefärbt; die Reagenzien sind für diese Substanzen zu empfindlich.

Die beste dünnschichtchromatographische Trennung der "Guajacinsäure", die erreicht werden konnte, zeigt Abb. 3). In diesem Chromatogramm ist der dem Startpunkt am nächsten gelegene Fleck (Rf 0, 18) unter dem UV-Licht nur schwach zu sehen und wird erst nach dem Besprühen mit Formalinschwefelsäure deutlich. Die Trennung auf Chromatogramm Abb. 3 wird noch wesentlich besser, wenn man zwei oder dreimal entwickelt.



a. "Gereinigte Guajacinsäure"

Abb. 3: Schematisches DC mit Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens und Benzol/ Essigester/Methanol/ Eisessig 32 + 32 + 32 + 2 als Fließmittel

Die als "Reine Guajacinsäure" bezeichnete Harzfraktion besteht also noch aus mindestens vier Substanzen. Fleck I, II und III sind, wie weitere Untersuchungen der UV- und IR-Spektren zeigten, einander sehr ähnlich. Sie konnten auch mit anderen Fließmitteln - $CHCl_3$, CCl_4, CH_3OH $\overline{aa}$ 40, CH_3COOH 2; Benzol 64, CH_3OH 38, CH_3COOH 1 - als relativ einheitlich erkannt werden. Fleck IV ist dagegen entsprechend seinem hohen Rf-Wert je nach Fließmittelkombination noch weiter auftrennbar. Fleck IV ist aber keine "Guajaconsäure", da diese zuvor quantitativ abgetrennt wurde.

Präparative Trennung durch Schichtchromatographie

Da durch die vorangegangene Dünnschichtchromatographie eine Auftrennung der "Guajacinsäure" erreicht wurde, konnte man annehmen, daß bei der Übertragung dieser Verhältnisse auf präparative Platten ähnliche Ergebnisse erzielt würden. Es wurde mit Kieselgel HF "Merck" in einer 1 mm-Schicht gearbeitet und die Platten zwei- bis dreimal entwickelt. Nach Abheben der einzelnen Zonen wurde mehrmals mit kaltem Methanol eluiert,

das Methanol im Vakuum verdampft und die erhaltenen Substanzen chromatographisch auf Reinheit untersucht. Die Substanzen I, II und III sind chromatographisch weitgehend rein. Sie sind aber auf Grund ihrer Isolierung mit Kieselgel verunreinigt. Da die Substanzen nur in sehr stark polaren Lösungsmitteln löslich sind, kann das immer in beträchtlicher Menge mitgelöste Kieselgel durch Umfällung bzw. Lösen in weniger polaren Lösungsmitteln nicht abgetrennt werden.

Eine quantitative Auswertung der präparativen Trennung erschien nicht sinnvoll, da maximal nur 5 % der eingesetzten Substanz wiedergewonnen werden konnte. Der größte Teil der Substanz verharzt an der Startlinie und kann nicht aufgetrennt werden; auch der chromatographierte Anteil läßt sich nicht quantitativ mit Methanol eluieren.

	Rf-Wert	Farbe	Löslichkeit	Schmelz- bzw. Erweichungs-. punkt	Anfärbung mit Formalin-H_2SO_4
"Guajacin-säure"	-	hell-braun	Äthanol Methanol Dioxan Eisessig Alkalilsg.	230°	braun-schwarz
Substanz IV	0,93	dunkel-braun	wie oben	260°	braun-schwarz
Substanz III	0,57	dunkel-braun	wie oben	260-270° anschließend rot-braun Verkohlung	braun schwarz
Substanz II	0,38	dunkel-braun	wie oben	290° anschließend Verkohlung	braun-schwarz
Substanz I	0,13	dunkel-braun	wie oben	290° anschließend Verkohlung	braun-schwarz

Tab. 1: Eigenschaften der "Guajacinsäure" und der Substanzen I bis IV

Molekulargewichtsbestimmungen

Die Bestimmung der Molekulargewichte der isolierten Substanzen wie auch der später bearbeiteten "Guajacinsäure"-Derivate bereitet große Schwierigkeiten. Schon die Bearbeiter der durch das niedrigere Molekulargewicht an und für sich leichter zu bearbeitenden "Guajaconsäure" erwähnen wegen der großen Streuungen in den Ergebnissen den zweifelhaften Wert der Molekulargewichtsbestimmungen. Ein Hindernis für die Durchführung von Molekulargewichtsbestimmungen ist, daß sich die Substanzen in den zu Molekulargewichtsbestimmungen benutzen Lösungsmitteln nur so gering lösen, daß die erforderlichen Konzentrationen nicht erreicht werden. Die großen Schwankungen in den ermittelten Werten beruhen auf Zersetzungserscheinungen und konzentrationsbedingten Störungen. Das gilt für das Verfahren nach Rast, die Untersuchung im Dampfdruck-Osmometer und kryoskopische Bestimmungen. Für osmometrische Bestimmungen dienen als Lösungsmittel Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Aceton und Dioxan; für kryoskopische Bestimmungen Wasser und Benzol.

Von der "Gereinigten Guajacinsäure" und den isolierten Substanzen I, II, III und IV läßt sich mit den angegebenen Verfahren das Molekulargewicht nicht bestimmen; denn die angegebenen Stoffe sind weder im Kampfer noch in einem der anderen angegebenen Lösungsmittel genügend löslich. Eine massenspektroskopische Bestimmung ist nicht möglich, da die Substanzen nicht vergasbar sind.

Einen gewissen Anhaltspunkt über die Molekülgröße der "Guajacinsäure" brachten die Molekulargewichtsbestimmungen der acetylierten und methylierten "Guajacinsäure". Für die "Methyl-Guajacinsäure" wurden durch das osmometrische Verfahren, mit Dioxan als Lösungsmittel, Werte zwischen 1250 und 1900 gefunden, die Bestimmung nach Rast ergab einen Wert von 975. - Die osmometrische Bestimmung der "Acetyl-Guajacinsäure", ebenfalls mit Dioxan als Lösungsmittel, ergab Werte, die zwischen 1000 und 1700 lagen. Mit der Methode nach Rast wurde hier 1470 ermittelt.

Bei Molekulargewichtsbestimmungen von "Methyl-Guajaconsäure" fanden KÜHL und SCHULZ Werte zwischen 510 und 700; für "Acetyl-Guajaconsäure" ermittelten sie Werte zwischen 630 und 920. Für die methylierte Substanz A der "Guajaconsäure" fand SCHULZ das Molekulargewicht 385, für die acetylierte Substanz A das Molekulargewicht 450. Vergleicht man die Angaben für die "Guajaconsäure"-Substanzen mit denen der "Guajacinsäure"-Derivate, so läßt sich für beide Substanzgruppen übereinstimmend feststellen, daß die Molekulargewichte der Acetyl-Derivate höher liegen als die der Methyl-Derivate. Ferner kann vermutet werden, daß in der "Guajacinsäure" eine etwa viermalige Vernetzung der Substanz A der "Guajaconsäure" vorliegt. - Ein Hinweis, daß es sich bei dieser Stoffklasse um Substanzen mit polymerem Charakter handeln kann, - die auf S. 18 abgebildeten IR-Spektren machen die Polymerisation deutlich - findet sich bei FREUDENBERG und KNOF[16], die aus dem Vergleich der Kupplungsfarben mit Diazobenzolsulfonsäure Rückschlüsse auf den Bau von Lignankörpern ziehen. Niedrigmolekulare Lignankörper, mit Tetrahydrofuran- oder Dioxa-bicyclo-octan-Strukturen (z.B. Pinoresinol, Lariciresinol, Matairesinol, Liovil), die sich schon in unpolaren Lösungsmitteln lösen, kuppeln mit roter oder gelber Farbe, während höher molekulare Stoffe, die nur in polaren Lösungsmitteln löslich sind, keine Kupplungsfarbe zeigen. - Mit den zu untersuchenden Substanzen konnte keine Kupplungsfarbe erzielt werden.

Ultraviolett- und Infrarot-Absorptionsspektren der "Guajacinsäure"

Die UV-Spektren wie die IR-Spektren der "Guajacinsäure" bzw. der aus ihr isolierten Stoffe sind wenig charakteristisch. Die große Ähnlichkeit mit den Spektren der "Guajaconsäure" weist auf die enge Beziehung zwischen beiden Substanzen hin. Da das Molekulargewicht der "Guajacinsäure" unbekannt ist, wird der ε-Wert nicht als molarer dekadischer Extinktionskoeffizient angegeben, sondern die Konzentration der Meßlösung in

16) K. FREUDENBERG u. L. KNOF, Chem. Ber. 90, 2857 (1957)

Gramm/Liter berechnet. Der Proportionalitätsfaktor wird als spezieller Extinktionskoeffizient bezeichnet.

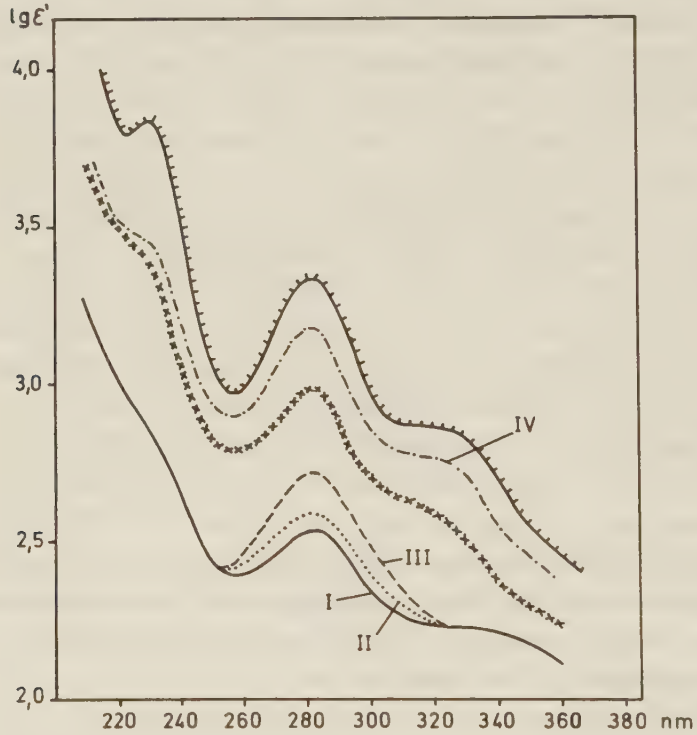


Abb. 4: UV-Spektren der

"Guajaconsäure" (c' = 0,3 g/l)

"Guajacinsäure"
Substanz IV
Substanz III
Substanz II
Substanz I
(c' = 0,8 g/l)

Die "Guajacinsäure" zeigt das für Lignankörper chrakteristische UV-Spektrum (Abb. 4). Bei 280 nm liegt das Hauptmaximum. Dieses durch substituierte Benzolringe bedingte Maximum findet man aber auch bei

den komplizierter gebauten Ligninen, wie auch schon bei einfachen Phenylpropan-Körpern.[17] Befindet sich in Konjugation zum Phenylkern eine Doppelbindung (Guajaretsäure), so verschiebt sich das Spektrum zum kurzwelligeren Bereich, und man erhält ein Styrolspektrum mit dem Hauptmaximum bei 260 nm.[12]

Die aus der "Guajacinsäure" isolierten vier Substanzen haben alle bei 280 nm ein ausgeprägtes Maximum. Es läßt sich deutlich zeigen, daß bei Substanz IV das Maximum am stärksten ist, die Extinktion bis zu Substanz I - jeweils bei gleicher Konzentration - stetig abnimmt. In gleichem Maße verschwinden die Sattel bei 315 nm und 230 nm fast völlig. Hieraus läßt sich schließen, daß die Substanzen von IV nach I zunehmend stärker verharzt sind.

Durch die Methylierung ändert sich das Bild des UV-Spektrums nicht, durch die Acetylierung findet man die oben erwähnte Verschiebung des Hauptmaximums zu kürzeren Wellenlängen nach 275 nm, die Sattelbildungen bleiben unverändert.

Ein Vergleich der IR-Spektren der "Guajaconsäure" und "Guajacinsäure" zeigt, wie verwandt die Substanzen sind. Eine Zuordnung der Banden ist bis auf die stark ausgeprägte Hydroxylbande bei 3450 cm^{-1} nicht möglich. Gegenüber der "Guajaconsäure" zeigt die "Guajacinsäure" schon eine beginnende Vernetzung. Bei den aus der "Guajacinsäure" isolierten Substanzen kommt durch die sehr breiten Banden die Polymerisation deutlich zum Ausdruck.

---

17) G. AULIN-ERDMANN, Svensk Papperstidning 56, 91 (1953)

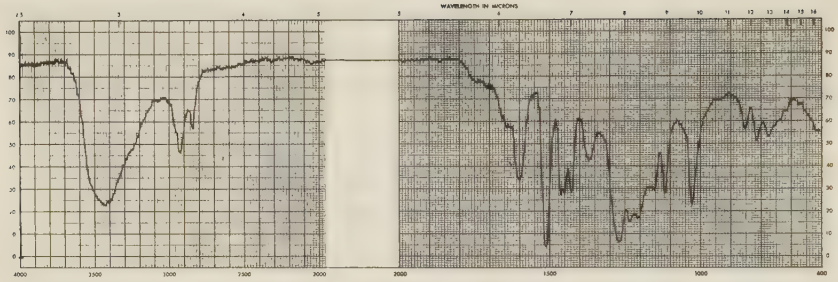


Abb. 5: IR-Spektrum der "Guajaconsäure" in KBr

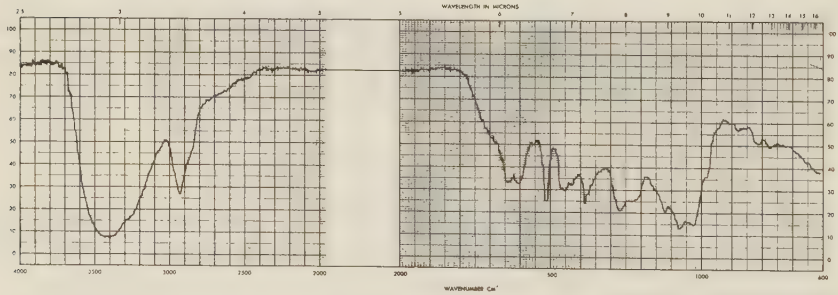


Abb. 6: IR-Spektrum der "Guajacinsäure" in KBr

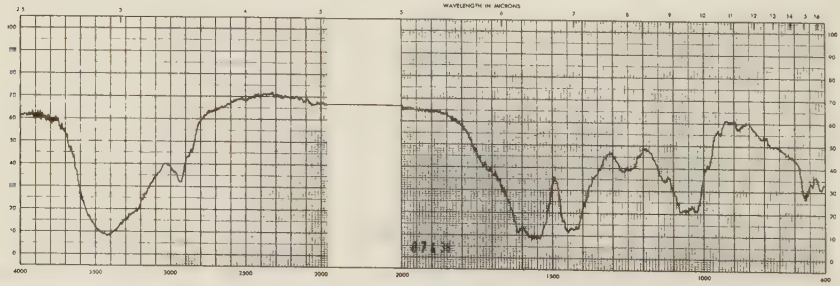


Abb. 7: IR-Spektrum von Substanz I der "Guajacinsäure" in KBr

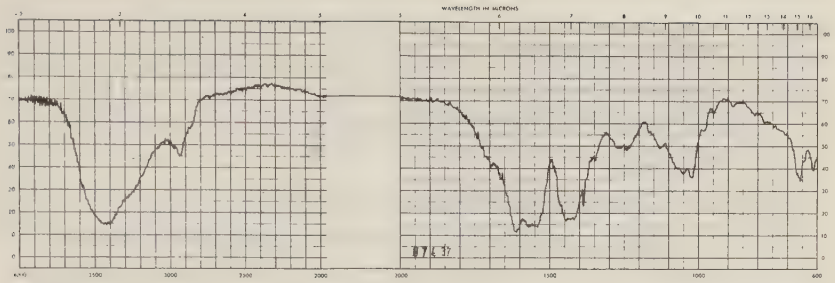


Abb. 8: IR-Spektrum von Substanz II der "Guajacinsäure"

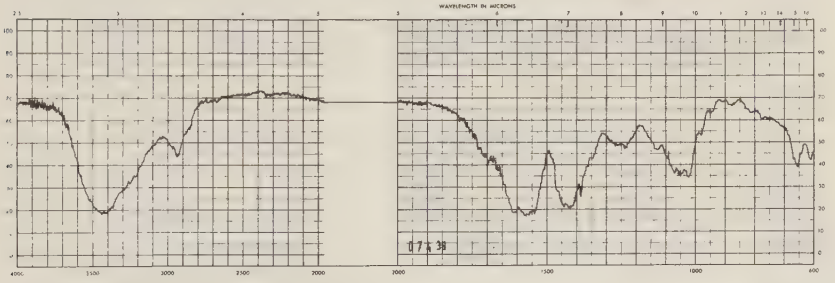


Abb. 9: IR-Spektrum von Substanz III der "Guajacinsäure"

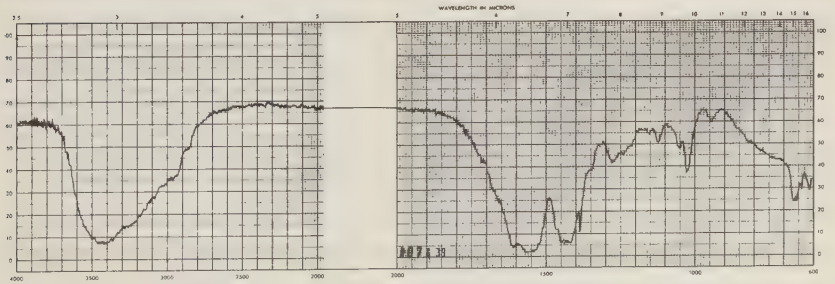


Abb. 10: IR-Spektrum von Substanz IV der "Guajacinsäure"

Acetylierung der "Guajacinsäure"

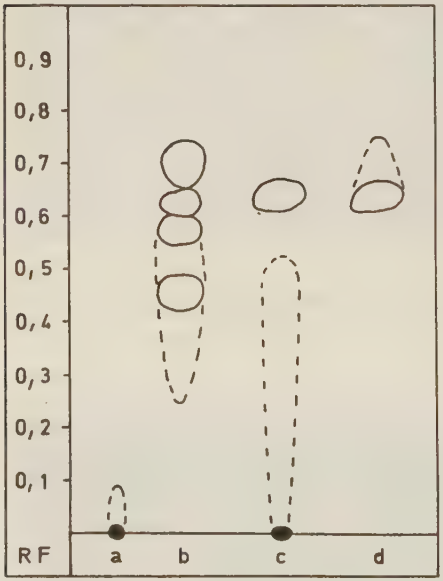
Die Acetylierung der phenolischen Gruppen in der "Guajacinsäure" wurde nach folgenden drei Methoden durchgeführt:

a) mit Acetanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat unter Erwärmen

b) mit Acetanhydrid und Pyridin bei Raumtemperatur

c) mit Perchlorsäure und Acetanhydrid bei Raumtemperatur

Chromatographisch und durch Schmelzpunkte konnte kein Unterschied in den nach verschiedenen Verfahren gewonnenen Substanzen festgestellt werden. Die Reinigung erfolgte jeweils durch mehrmaliges Lösen in Essigsäure und Ausfällen mit Wasser. Die amorphe Substanz ist hellbraun und löst sich in Dioxan, Eisessig und Pyridin. - Wie Abb. 11 zeigt, kann das Acetyl-



a. "Guajacinsäure"
b. "Guajaconsäure"
c. "Methyl-Guajacinsäure"
d. "Acetyl-Guajacinsäure"

Abb. 11: Schematisches DC mit Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens und Benzol/ Essigester/Methanol/ Eisessig 80 + 10 + 18 + 2 als Fließmittel

Produkt mit einem weniger polaren Fließmittel chromatographiert werden als die übrigen parallel dazu aufgetragenen "Guajacinsäure"-Derivate. Auffallend ist, daß keinerlei Substanzreste am Startfleck zurückbleiben. -

Obwohl die "Acetyl-Guajacinsäure" nur einen Fleck gab, so ist, wie mit anderen Fließmittelkombinationen festgestellt werden konnte, die Substanz nicht als einheitlich zu betrachten.

Vergleicht man die Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmungen und der elementaranalytischen Untersuchungen der acetylierten "Guajacinsäure" sowie der im folgenden beschriebenen "Methyl-Guajacinsäure" mit den Werten, die KÜHL und frühere Bearbeiter für die "Guajaconsäure"-Derivate ermittelt haben, so darf man annehmen, daß in der "Guajacinsäure" eine drei bis viermal vernetzte "Guajaconsäure" vorliegt.

Methylierung der "Guajacinsäure"

Die Verätherung der "Guajacinsäure" erfolgte:

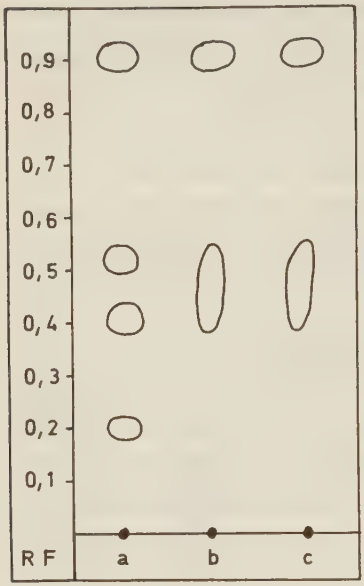
a) mit ätherischer Diazomethan-Lösung in methanolischer Lösung

b) mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung

Ein gewisser Teil der eingesetzten "Guajacinsäure" läßt sich nach keiner der beiden Methoden methylieren. Das zeigt sich deutlich, wenn man das Reaktionsprodukt anschließend mit verdünnter Lauge schüttelt. Auch nach drei bis viermaligem Ausschütteln wird die Lösung noch gelb gefärbt; vollständig methylierte "Guajacinsäure" dürfte sich in Lauge nicht mehr lösen.

Bei der Methylierung mit Diazomethan fällt auf, daß sich beim Zusammengeben der ätherischen Diazomethan-Lösung mit der methanolischen "Guajacinsäure"-Lösung sofort ein Niederschlag bildet. Bei diesem Niederschlag kann es sich nicht um "Guajacinsäure" handeln, da diese - wie Parallelversuche zeigten - bei den vorgegebenen Konzentrationen durch Äther allein nicht ausgefällt wird. Andererseits ist die ausgefällte Substanz nicht mehr alkalilöslich, und auch das DC zeigt ein von der "Guajacinsäure" verändertes Bild. Eine vollständige Methylierung ist aber unwahrscheinlich, da sich das Methyl-Produkt nicht so spontan bildet; auch ist keine starke Freisetzung von Stickstoff zu beobachten.

Vor der Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung wurde untersucht, ob die "Guajacinsäure" durch Alkali verändert wird. Dazu wurde "Guajacinsäure" in 2n-NaOH bei Raumtemperatur bis zu acht Tagen stehengelassen. Einzelne Proben wurden bis zu 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung der verschiedenen Ansätze gab das DC immer das gleiche Bild.



a. "Guajacinsäure"
b. "Guajacinsäure" + 2n-NaOH/2 Tg.
c. "Guajacinsäure" + 2n-NaOH/8 Tg.

Abb. 12: Schematisches DC mit Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens und Benzol/ Essigester/Methanol/ Eisessig 32 + 32 + 32 + 2 als Fließmittel

Abbildung (12) zeigt, daß durch die Alkalibehandlung der "Guajacinsäure" eine gewisse Vereinheitlichung der Substanz eingetreten ist; eine etwa zu erwartende stärkere Verharzung konnte nicht festgestellt werden. Der Schmelzpunkt lag wie bei der unbehandelten "Guajacinsäure" bei 230 bis 240°. Die Methylierung läßt sich also auch mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung durchführen.

Ein Unterschied der nach diesen zwei Verfahren hergestellten "Methyl-Guajacinsäuren" konnte nur in den Schmelzpunkten festgestellt werden: die Methylierung mit Diazomethan lieferte eine Substanz mit dem Schmelzpunkt 180 bis 200°

die Methylierung mit Dimethylsulfat lieferte eine Substanz mit dem

Schmelzpunkt 150 bis 170°

Die Reinigung der "Methyl-Guajacinsäure" erfolgte jeweils durch mehrmaliges Lösen in Dioxan und Ausfällen in Petrolaether$_{50-70}$°. Die Substanz ist ein leichtes, hellgelbes, amorphes Pulver und löst sich in Dioxan, Pyridin und Eisessig.

Eine chromatographische Auftrennung des Methyl-Produktes konnte nicht erreicht werden. Abb. 11 zeigt das Methyl-Produkt in Punkt (c). Bei diesem Chromatogramm befindet sich der weitaus größte Teil der Substanz noch an der Startlinie, während bei stärker polaren Fließmitteln das Methyl-Produkt mit erheblicher Schwanzbildung mit der Front fließt, ein Teil bleibt aber immer am Start.

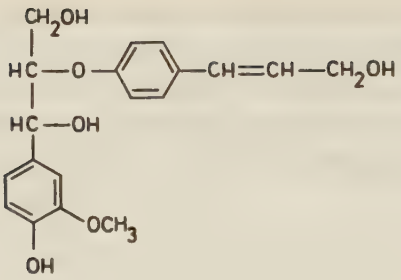
Das UV-Spektrum der "Guajacinsäure" erfährt durch die Methylierung keine Veränderung. Das IR-Spektrum weist darauf hin, daß bei beiden Methylierungsmethoden keine vollständige Methylierung eingetreten ist; denn die phenolische OH-Bande im IR-Spektrum bei 3420 cm^{-1} ist noch deutlich sichtbar.

Hydrolyse der "Guajacinsäure"

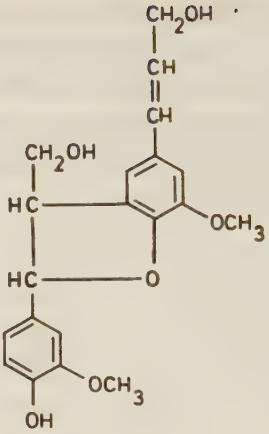
Nach Versuchen mit Lignin-Modell-Substanzen sind Ätherbindungen der Seitenkette mit freier, zur Seitenkette p-ständiger Hydroxylgruppe am aromatischen Kern schon unter milden Bedingungen hydrolytisch spaltbar. A. v. WACEK u. H. GRIENGL[18] berichten in diesem Zusammenhang über die Öffnung der Ätherbindung beim Guajacylglycerin-β-coniferyläther (X). Zum anderen wird vermutet, daß bei der alkalischen Hydrolyse von Holz- bzw. Ligninpräparaten der erwähnte Guajacylglycerin-Äther, sowie Dehydro-diconiferyl-alkohol (XI) und Pinoresinol (XII) entstehen.

---

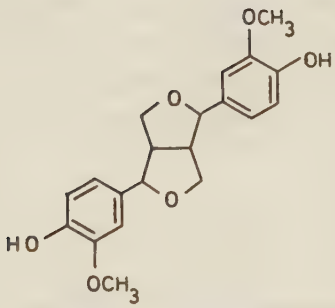
18) A. v. WACEK u. H. GRIENGL, Holz als Roh- und Werkstoff, 225, 25, Nr. 6 (1967)



X



XI

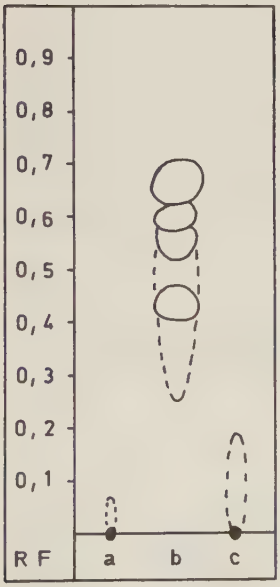


XII

Bei einer Vielzahl von Hydrolyseversuchen wurde mit verschiedenen Konzentrationen im alkalischen wie auch im sauren Bereich gearbeitet, die Temperaturen zwischen 20 und 100° variiert, die Versuchsdauer von 1/2 bis 24 Stunden gestaffelt. Die Substanzen, die nach der im sauren Bereich durchgeführten Hydrolyse erhalten wurden, ergaben Schmelzpunkte zwischen 165 und 185°, die Schmelzpunkte der Substanzen, die aus alkalischen Hydrolyseansätzen gewonnen wurden, lagen zwischen 230 und 290°.

Chromatographische Untersuchungen zeigten, daß die Hydrolyse-Versuche die "Guajacinsäure" nicht oder nur wenig veränderten (siehe auch Abb. 12).

Die aus saurem Milieu isolierten Substanzen zeigten chromatographisch alle das gleiche Bild. Abb. 13 zeigt eines dieser Hydrolyseprodukte in Punkt c; bei weniger polarem Fließmittel bleiben sie am Start, in stärker polaren Fließmitteln wandern sie mit deutlicher Schwanzbildung mit der Front. Eine Trennung konnte nicht erreicht werden. - Im UV-Spektrum zeigte sich gegenüber der "Guajacinsäure" keine Veränderung.



a. "Guajacinsäure"
b. "Guajaconsäure"
c. "Guajacinsäure" hydrolysiert

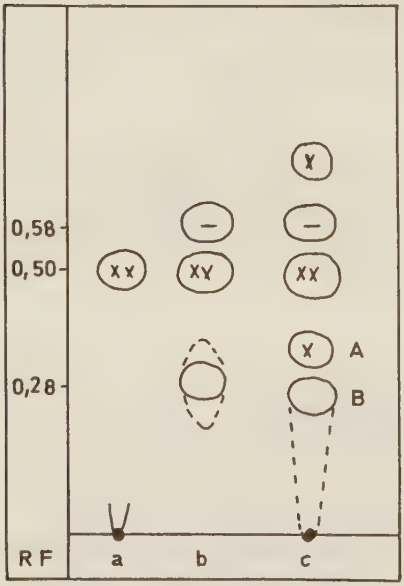
Abb. 13: Schematisches DC mit Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens und Benzol/Essigester/Methanol/ Eisessig 80 + 10 + 18 + 2 als Fließmittel

Spaltung der "Guajacinsäure" mit Jodwasserstoff und Hydrierung

Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Versuche und unter der Annahme, daß in der "Guajacinsäure" kleinere Einheiten zu einem größeren Molekül über Ätherbrücken verknüpft sind, wurde versucht, mit Jodwasserstoffsäure Abbauprodukte zu erhalten. Es wurde dabei in Anlehnung an Arbeiten von G.SCHROETER[3] gearbeitet.

Die "Guajacinsäure" wurde in Methanol oder Eisessig gelöst und mit der gleichen Menge Jodwasserstoffsäure versetzt; bei einigen Ansätzen wurde die "Guajacinsäure" auch unmittelbar mit Jodwasserstoffsäure behandelt. Anschließend erhitzte man 20 Min. im Wasserbad, entfärbte mit Natriumsulfit und fällte das Reaktionsgemisch in Wasser aus. Es wurden auch Versuche angesetzt, bei denen man bis zu 90 Min. erhitzte, sowie Versuche, bei denen bei Raumtemperatur gearbeitet wurde.

Nach der getrennten Aufarbeitung der Fällung bzw. des Rückstandes und der Lösung - die Fällung war nicht quantitativ, die Lösung enthielt nicht abzentrifugierbare kolloidgelöste Substanz - ergab die chromatographische Untersuchung, daß man die beste Aufspaltung der "Guajacinsäure" erhielt, wenn man bei Raumtemperatur oder unter kurzem Erwärmen die Jodwasserstoffsäure unmittelbar einwirken ließ. Ergab die chromatographische Unter-



a. Fällung der HJ-Spaltung
b. Lösung der HJ-Spaltung
c. "Guajaconsäure"

x = an der Luft → blau
xx = mit $HCHO/H_2SO_4$ → rot-violett
– = mit $HCHO/H_2SO_4$ → braun-violett

Abb. 14: Schematisches DC mit Kieselgel HF "Merck" als Adsorbens und Benzol/Essigester/Methanol/Eisessig/ 60+8+4+1

suchung (Abb. 14) der Fällung neben sehr viel Startflecksubstanz nur noch einen Fleck bei Rf 0,50, so zeigte die Substanz, die aus der Lösung isoliert

wurde, eine Auftrennung in drei bis vier, alle auch in der "Guajaconsäure" vorhandene Flecke. Am stärksten waren die Flecke bei Rf 0,50 und Rf 0,58, während der Fleck bei Rf 0,28 unter dem UV-Licht nur ganz schwach zu sehen war und erst nach dem Besprühen mit Formalinschwefelsäure deutlich hervortrat. Bei gleichem Rf-Wert lag auch die aus der "Guajaconsäure" isolierte Substanz B. Die gleiche Auftrennung fand man auch bei der Dünnschicht-Chromatographie mit Aether als Fließmittel.

Bei Hydrierversuchen mit Platinoxid und Methanol bzw. Eisessig als Lösungsmittel konnte keine Wasserstoffaufnahme festgestellt werden. Gleiches gilt für Raney-Nickel als Katalysator. In Anlehnung an Hydrierungen, die F.E.KING und I.G.WILSON[19] mit Lignanen durchführten, wurden Palladium-Kohle (10 %ig) als Katalysator und Eisessig/Dimethylformamid (1 : 1) als Lösungsmittel eingesetzt.

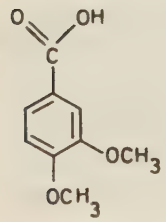
Innerhalb von vier Tagen nahmen 300 mg "Guajacinsäure" 6,9 ml Wasserstoff auf. Unter gleichen Bedingungen wurde ein Blindversuch angesetzt und kein Wasserstoffverbrauch festgestellt. Bei der Annahme, daß das Molekulargewicht der "Guajacinsäure" bei etwa 1200 bis 1400 liegt, würde dieser Wasserstoff-Verbrauch auf ein bis zwei Doppelbindungen pro Molekül hinweisen. Chromatographisch ließ sich kein Unterschied zwischen dem hydrierten Produkt und der "Guajacinsäure" nachweisen. Auch das UV-Spektrum zeigte keine Veränderung.

---

19) F.E.KING u. I.G.WILSON, J.chem.Soc. (London) 1964, 4011
1965, 1572

OXYDATIVER ABBAU DER "METHYL-GUAJACINSÄURE"

G. SCHROETER[3] konnte durch Oxydation von "Methyl-Guajaconsäure" mit Kaliumpermanganat oder Kaliumdichromat Veratrumsäure (XIII) nachweisen. Er berichtet, daß $KMnO_4$ für diese Reaktion weniger gut geeignet ist, da es im Überschuß angewandt, die Substanz zu weitgehend abbaut und man keine Produkte mehr fassen kann. Es ist zu erwarten, daß hierbei die großen Moleküle in eine Reihe schwierig zu charakterisierender phenolischer Stoffe abgebaut werden. Auch bei unseren Arbeiten ließ sich bei der Aufarbeitung des Ansatzes nach der Abtrennung der Veratrumsäure mit Sodalösung aus der gelblich gefärbten organischenPhase ein Produkt isolieren, das chromatographisch eine Vielzahl von Flecken ergab.



XIII

Es sollte untersucht werden, ob die "Methyl-Guajacinsäure auf oxydativem Wege ebenso zu Veratrumsäure abzubauen ist. Zum Vergleich wurde zunächst die Methode von SCHROETER nachgearbeitet.

Bei der Oxydation der "Methyl-Guajaconsäure" mit $KMnO_4$ wurde eine Lösung der "Methyl-Guajaconsäure" in Aceton/Eisessig bei Raumtemperatur fünf bis sechs Stunden der Oxydation mit $KMnO_4$ unterworfen. Bei einer Ausgangsmenge von 3 g "Methyl-Guajaconsäure" wurden 260 mg Veratrumsäure erhalten. Bei der Oxydation der "Methyl-Guajaconsäure" mit $K_2Cr_2O_7$ wurde eine Lösung der "Methyl-Guajaconsäure" in Eisessig mit $K_2Cr_2O_7$ versetzt, auf dem Wasserbad erwärmt und 1 1/2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Bei einem Ansatz von 1,5 g "Methyl-Guajaconsäure" wurden 210 mg Veratrumsäure gewonnen.

Für den oxydativen Abbau der "Methyl-Guajacinsäure" wurde ebenfalls die "Kaliumdichromat-Methode" angewandt. Als Ausgangssubstanz diente "Methyl-Guajacinsäure", die zuvor durch Methylierung mit Dimethylsulfat erhalten wurde. Aus 1,5 g "Methyl-Guajacinsäure" wurden als Rohprodukt 52 mg Veratrumsäure, nach der Reinigung durch Sublimation 29 mg er-

halten, Schmp. 180° (Lit.: 181°).

Der Nachweis, daß es sich um Veratrumsäure handelte, wurde durch den Schmelzpunkt, den Mischschmelzpunkt mit synthetisierter Vergleichssubstanz[20], die Kristallform und das Dünnschichtchromatogramm erbracht. Als Fließmittel diente Benzol/Dioxan/Eisessig 9 : 25 : 4, als Detektionsmittel Bromkresolgrünlösung. Zur Verflüchtigung der Essigsäure wurden die Platten vor dem Besprühen bei 100° getrocknet.

TROCKENDESTILLATION DER "GUAJACINSÄURE"

Von früheren Bearbeitern des Guajakharzes [12) 13)] und deren Inhaltsstoffen wurden bereits Trockendestillationen des Harzes und der "Guajaconsäure" durchgeführt. Während in den älteren Arbeiten Tiglinaldehyd, Guajakol, Kreosol und Pyroguajacin in den Pyrolysedestillaten nachgewiesen wurden, fand KÜHL[12)] nach der Trockendestillation der "Guajaconsäure" zusätzlich Vanillin, das bis dahin nur aus dem Harz direkt isoliert worden war.

Es sollte nun untersucht werden, ob sich bei der Trockendestillation der "Guajacinsäure" die gleichen Substanzen bilden wie bei der "Guajaconsäuredestillation", oder ob deutliche Unterschiede auftreten.

Zur Untersuchung wurden sowohl "Guajaconsäure" wie auch gereinigte "Guajacinsäure" destilliert. Die Destillationen wurden jeweils im Luftbad mit einem Kugelrohr bzw. bei größeren Ansätzen der "Guajaconsäure" in einem 75 ml Kölbchen mit Luftkühler durchgeführt, und zwar wurde langsam bis 350° erhitzt, wobei bei 760 Torr wie auch bei 3 Torr gearbeitet wurde. Durch das Auffangen einzelner Fraktionen konnte nur eine schlechte Trennung erreicht werden. Bei der dünnschichtchromatographischen Kontrolle der jeweiligen Fraktionen ergab sich fast immer das gleiche Bild;

---

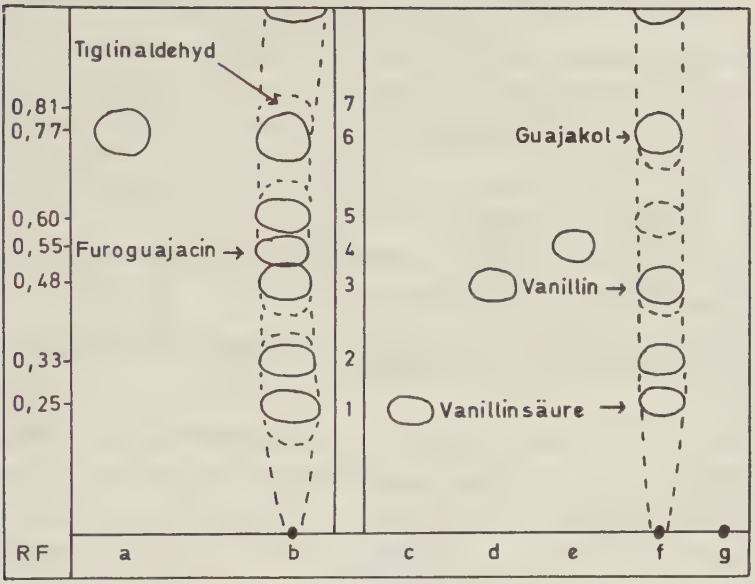
20) Organicum, 3. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964 (S. 337)

ein Unterschied zeigte sich nur in der Intensität der Flecke.

Bei der Trockendestillation der "Guajaconsäure" betrug der im Vakuum abdestillierbare Anteil 52 %, bei der Trockendestillation der "Guajacinsäure" ließen sich 34 % Destillat gewinnen; bei der Destillation unter Normaldruck war die Ausbeute an destillierbaren Anteilen bei beiden Fraktionen um ca. 10 % geringer. Diese Ergebnisse ließen sich in wiederholten Versuchen gut reproduzieren. Während der Destillation traten bei etwa 220° und 3 Torr bzw. 260° und 760 Torr weiße Dämpfe auf, die zum größten Teil nicht kondensierten.

Die ersten bei 200 bis 250° erhaltenen Anteile sind klar, farblos und werden mit steigender Temperatur gelblich. Diese Fraktion ist sowohl bei der "Guajaconsäure" als auch bei der "Guajacinsäure" deutlich in zwei Phasen getrennt, eine gelblich-braune Schicht stellt den Hauptanteil dar und schwimmt auf einer klaren, farblosen Schicht. Bei allen Destillationsprodukten fällt auf, daß sie beim Stehen an der Luft und am Licht innerhalb von zwei Tagen nachdunkeln; ferner haben alle Destillationsprodukte einen an Kresol erinnernden Geruch. Ab 280° kondensiert sich im Kugelrohr eine anfänglich zähflüssige gelbe, bei steigender Temperatur rötlich-braun werdende ölig-harzige Masse. Die Pyrolyse-Destillate lösen sich klar in Äthanol und Methanol, ebenfalls gut löslich sind sie in Dioxan und Aceton. Zu etwa 90 % lösen sie sich in Alkalilösung, und teilweise löslich sind sie in Äther und Benzol.

Die Destillate der "Guajaconsäure" und "Guajacinsäure" wurden dünnschichtchromatographisch untersucht. Als Fließmittel dienten verschiedene Systeme u.a. Benzol/Äthanol 90 : 10, Benzol/Essigester/Methanol/Eisessig 60 : 8 : 8 : 1, Benzol/Methanol/Ameisensäure 90 : 10 : 1,5. Unter dem UV-Licht sieht man, daß alle drei Fließmittel das Trockendestillat der "Guajaconsäure" in sieben Felcke auftrennen, wobei die beste Trennung mit dem letzt erwähnten Fließmittel erreicht wird. Beim Besprühen mit Formalin-Schwefelsäure sieht man allerdings - je nachdem wie lange man im Trockenschrank erhitzt, - noch eine Reihe weiterer, kleiner Flecke, bzw. verschmierte Übergänge.



a) Guajakol
b) Trockendestillat der "Guajaconsäure"
c) Vanillinsäure
d) Vanillin
e) Furoguajacin, synth.
f) Trockendestillat der "Guajacinsäure"
g) "Guajaconsäure"

Abb. 15: Schematisches Dünnschichtchromatogramm mit Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens und Benzol/Methanol/Ameisensäure 90 + 10 + 1,5 als Fließmittel

Fleck	Färbung an der Luft	Besprüht mit: $HCHO/H_2SO_4$	Besprüht mit: $FeCl_3$	Besprüht mit: 2,4-Dinitrophenylhydrazin
6		blau-violett	blau-grau	
5		rot-violett		hellrot
4	blau	grünlichgelb		
3		weinrot		hellrot
2	hellgrau	rotbraun	grau-schwarz	
1	hellgrau	rotbraun	grau-grün	

Tab. 2: Sichtbarmachen der verschiedenen Substanzen des "Guajacon"- und "Guajacinsäure"-Destillates

Wie Abbildung (15) zeigt, entspricht das Chromatogramm des Trockendestillates der "Guajaconsäure" sehr weitgehend dem des "Guajacinsäure"-Destillates; ein deutlicher Unterschied beider Substanzen findet sich im Rf-Bereich von 0,5 bis 0,7. Mit Sprühreagenzien erhält man in diesem Bereich nur verwaschene Abgrenzungen.

Zur Zuordnung der einzelnen Flecke wurden bekannte Substanzen mitchromatographiert und mit verschiedenen Reagenzien besprüht. Färbungen mit diazotierter Sulfanilsäure, Echtblau B "Merck" und Formalin-Schwefelsäure zeigten, daß es sich im wesentlichen um phenolische Substanzen handelt. In Tabelle (2) sind die einzelnen Farbtöne aufgeführt, die das Chromatogramm Abb. 15 beim Besprühen mit Formalin-Schwefelsäure, Eisen(III)chlorid und 2,4-Dinitrophenylhydrazin zeigte. Alle Flecke, die sowohl das "Guajaconsäure"-Destillat wie auch das "Guajacinsäure"-Destillat zeigt, sind bei der "Guajacinsäure" weniger intensiv als bei der "Guajaconsäure".

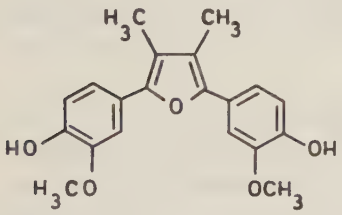
In Chromatogramm (Abb. 15) kann der Fleck Rf 0,78 jeweils dem Guajakol zugeordnet werden. Es ist die Substanz, die in größter Menge vorkommt. Mit Formalin-Schwefelsäure wird der Fleck deutlich blau-violett gefärbt,

Besprühen mit Eisen(III)chlorid erzeugt nur eine schwache blau-graue Färbung.

Der Fleck Rf 0,48 läßt sich bei beiden Substanzen dem Vanillin zuordnen. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin sieht man eine kräftige Rotfärbung.

Bei Rf 0,60 wird mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin im Chromatogramm des "Guajaconsäure"-Destillates ein weiterer roter Fleck sichtbar. Dieser Fleck fehlt im Chromatogramm des "Guajacinsäure"-Destillates.

Bei Rf 0,55 tritt im Chromatogramm des "Guajaconsäure"-Destillates nach Abtrocknen der Platte an der Luft ein kräftig blauer Fleck auf - durch Bestrahlen im UV-Licht erscheint die Blaufärbung schneller -. Er ist dünnschichtchromatographisch identisch der Substanz, die im Chromatogramm der "Guajaconsäure" mit Äther als Fließmittel den Rf-Wert 0,95 hat. Durch Vergleich mit der synthetisierten Substanz konnte dieser Fleck als Furoguajacin (XIV) erkannt werden. Nach dem Besprühen mit Formalin-Schwefelsäure verschwindet die blaue Farbe sofort und die Flecke werden gelb-grün. - Im Chromatogramm des "Guajacinsäure"-Destillates ist dieser Fleck nicht zu sehen.



XIV

Besprüht man mit wäßriger Eisen(III)chlorid-Lösung, so sieht man sowohl im Chromatogramm des "Guajaconsäure"-Destillates als auch des "Guajacinsäure"-Destillates bei Rf 0,33 einen grau-schwarzen, bei Rf 0,25 einen grau-grünen Fleck. Das Guajacol (Rf 0,78) färbt sich mit diesem Reagens blau-grau, alle anderen Flecke zeigen nur unspezifische gelb-braune Tönungen.

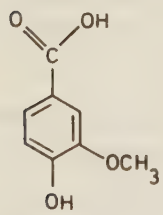
Betrachtet man das beschriebene Chromatogramm unter dem UV-Licht, so sieht man bei niedrigerem Rf-Wert als 0,25 keinen fluoreszierenden Stoff mehr. Besprüht man aber mit Formalin-Schwefelsäure und erhitzt

im Trockenschrank, so zeigt sich bei Rf 0,18 noch ein deutlich gelber Fleck.

Mit verschiedenen Fließmitteln wie Benzol/Methanol 99 : 1, Benzol/Dioxan/Eisessig 60 : 25 : 4, Benzol/Essigester/Methanol/Eisessig 60 : 8 : 8 : 1 konnte festgestellt werden, daß es sich bei Fleck (1) um eine einheitliche Substanz handelt, die sowohl in dem "Guajaconsäure"- wie auch dem "Guajacinsäure"-Destillat vorkommt. Zur Isolierung von Fleck (1) wurde das Pyrolyseprodukt der "Guajaconsäure" weiter verarbeitet, da dieses schneller und vor allem in größerer Menge hergestellt werden konnte. Die Trennung mit dem Fließmittel Benzol/Methanol/Ameisensäure 90 : 10 : 1,5 erfolgte auf einer Vielzahl Dünnschichtplatten; es wurden einige Milligramm gewonnen.

Im IR-Spektrum der isolierten Substanz sieht man phenolische OH-, Aether- und Aromaten-Banden, außerdem im Bereich von 2650 cm^{-1} den Hinweis auf eine Carboxylgruppe. Da nur wenig andere Verbindungen im Bereich von 2500 - 2700 cm^{-1} absorbieren, ist dies für die Erkennung ein besonders brauchbarer Spektralbereich.

Dünnschichtchromatographisch (s. Abb. 15, S. 31) wurde der Fleck 1 durch Vergleich mit synthetisierter Vanillinsäure[21], die KÜRSCHNER[22] beim beim Erhitzen von Ligninen erhalten hatte, in mehreren Fließmitteln und durch Besprühen mit Bromkresol-Grün-Lösung, Formalin-Schwefelsäure und nach FREUDENBERG[23] mit Eisen(III)chlorid-Lösung als Vanillinsäure (XV) identifiziert. Auch das erwähnte IR-Spektrum stimmt mit der angegebenen Struktur überein. - In der "Guajacinsäure", der "Guajaconsäure" oder dem Harz selbst läßt sich keine Vanillinsäure nachweisen.



XV

21) HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., 8, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952 (S. 413)
22) K. KÜRSCHNER, C. 1925, II, 705
23) E. FISCHER u. K. FREUDENBERG, Liebigs Ann. Chem. 372, 48 (1910)

Chromatographisch schwierig war der Nachweis des von früheren Bearbeitern im Pyrolysedestillat des Harzes und der "Guajaconsäure" gefundenen Tiglinaldehyds (VI). Durch Vergleich mit der synthetisierten Verbindung[24] war der Nachweis im bei 760 Torr hergestellten Pyrolyse-Destillat der "Guajaconsäure" durch UV-Licht und Detektion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin möglich. Die Schwierigkeit des chromatographischen Nachweises lag vor allem darin, daß sich die Rf-Werte von Tiglinaldehyd und Guajacol nur wenig unterscheiden und der Tiglinaldehyd vom in weit größerer Menge vorhandenen Guajacol teilweise überdeckt wird; ferner verdampft ein gewisser Teil des Tiglinaldehyds mit dem Fließmittel. Eine bessere Trennung als in Abb. 15 wurde mit dem Fließmittel Benzol/Methanol 99+1 erhalten, bei dem Tiglinaldehyd den Rf-Wert 0,73 und Guajacol den Rf-Wert 0,65 ergab (Abb. 26, S. 84).

Im Pyrolyse-Destillat der "Guajacinsäure" ist kein Tiglinaldehyd nachweisbar. Bei der Vielzahl von Übereinstimmungen bzw. Parallelen, die sich zwischen den Abbauprodukten der "Guajacon"- und "Guajacinsäure" finden, darf aber angenommen werden, daß sich auch im Pyrolyse-Destillat der "Guajacinsäure" Tiglinaldehyd befindet, dieser aber bei den eingesetzten Mengen und Arbeitsmethoden unter der erfaßbaren Grenze liegt.

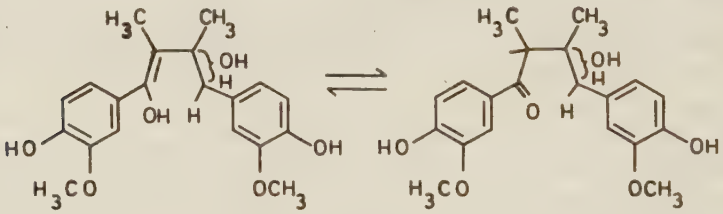
Übereinstimmungen findet man im Nachweis von Veratrumsäure nach dem oxydativen Abbau der "Methyl-Guajacon-" bzw. der "Methyl-Guajacinsäure", im Auffinden von Guajacol, Vanillin und Vanillinsäure in den jeweiligen Pyrolysedestillaten. Weitere Übereinstimmungen zeigen Chromatogramme in verschiedenen Fließmitteln und der Detektion mit verschiedenen Reagenzien; doch die Konzentrationen der einzelnen Flecke sind so gering, daß eine Isolierung der Substanzen nicht möglich erscheint. Den Zusammenhang zwischen "Guajacin"- und "Guajaconsäure" zeigt ferner das Chromatogramm Abb. 14, S. 26; durch HJ-Spaltung der "Guajacinsäure" entsteht eine Substanz, die chromatographisch der Substanz B der "Guajaconsäure" identisch ist. - Die Substanzen A und B der "Guajaconsäure" erscheinen in den Pyrolyse-Destillaten nicht.

---

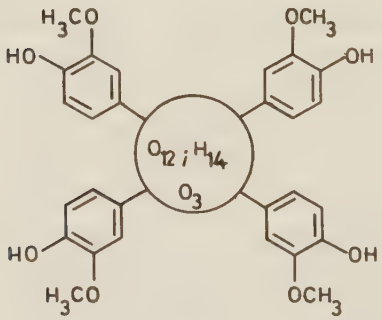
24) Organicum, 3. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964 (S. 418)

MASSENSPEKTREN DER SUBSTANZEN MB UND MA AUS "GUAJACONSÄURE"

Die "Guajaconsäure" besteht nach SCHULZ[10] im wesentlichen aus den Substanzen A (XVI) und B (XVII), für die folgende Konstitutionen als Arbeitshypothesen angenommen wurden:



XVI



XVII

In den bisherigen Ausführungen über die "Guajacinsäure" und ihre Derivate wurde wiederholt auf den engen Zusammenhang zwischen der "Guajacinsäure" und der "Guajaconsäure" hingewiesen. Da sich die "Guajacinsäure" von der "Guajaconsäure" offensichtlich nur durch das höhere Molekulargewicht

unterscheidet, sollte versucht werden, einige Aufschlüsse über die mögliche Verknüpfungsart der vier Guajacylreste in B zu gewinnen.

Eine bessere Trennung und damit Isolierung der Substanz B wurde erreicht, als man mit der methylierten Substanz MB arbeitete. Die Gewinnung der Substanz MB erfolgte durch Chromatographie der "Methyl-Guajaconsäure". Sie fällt in hellgelben Flocken an, hat einen Schmelzpunkt von 96 - 98° und löst sich in Aceton, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Methanol; in Aether ist sie schwerer löslich. Parallel zu diesen Arbeiten wurde auch immer die Substanz MA isoliert. Durch die Veraetherung der freien OH-Gruppen wurde eine schnelle Verharzung der Substanzen verhindert.

Grundlage für die weiteren Arbeiten bildete das Massenspektrum. Der Molekülpeak der Substanz MB (Abb. 16) liegt bei 752, ein wesentlich stärkerer Peak bei der Masse 734. Dieser Unterschied in den massenspektrometrisch ermittelten Molekülionen läßt sich dadurch erklären, daß von der Masse 752 ein Molekül Wasser abgespalten wird, wodurch man zu dem mit der Masse 734 kommt.

Im Bereich hoher Massenzahlen lassen sich keine charakteristischen Bruchstücke mehr feststellen. Die deutlichsten Peaks im unteren Bereich liegen hier bei den Massenzahlen 165 und 151. Da es sich bei der zu untersuchenden Verbindung um einen Aromaten handelt, ist als Bruchstück - entsprechend dem Tropyliumkation - ein zweifach methoxyliertes Tropyliumkation zu erwarten. Der Hauptpeak der Massenzahl 165 läßt sich durch das 3,4-Dimethoxyphenacylion erklären. Durch Abspaltung einer Carboxyl-Gruppe mit der Masse 28 erklärt sich der Peak mit der Massenzahl 137.

Bei der Aufnahme der Massenspektren zeigt sich folgendes: Mißt man die Substanz MA im Massenspektrograph bei 110°, so erhält man das Spektrum Abb. 18 mit dem Massenpeak 384; mißt man die gleiche Substanz bei 220° - bei dieser Temperatur wurde auch die Substanz MB gemessen, da sie bei niederer Temperatur nicht vergasbar ist - so erhält man ein Spektrum, das im Massenpeak, aber auch in vielen Fragmentierungen genau dem Spektrum der Substanz MB entspricht (Abb. 17).

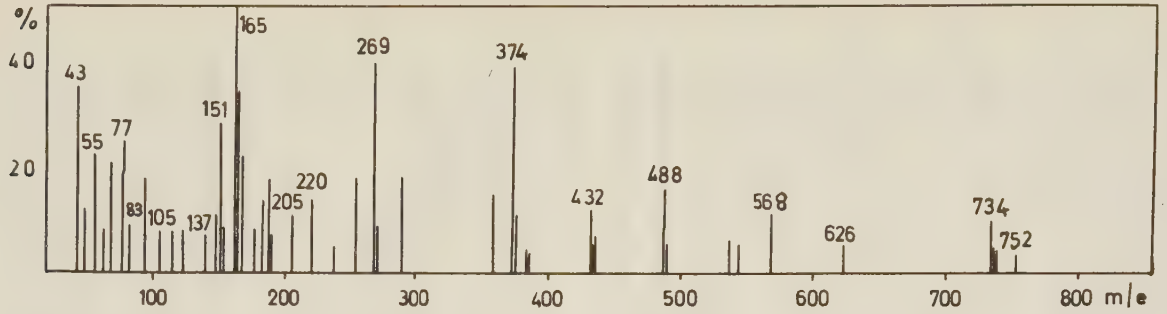


Abb. 16: Massenspektrum der Substanz MB bei 220°

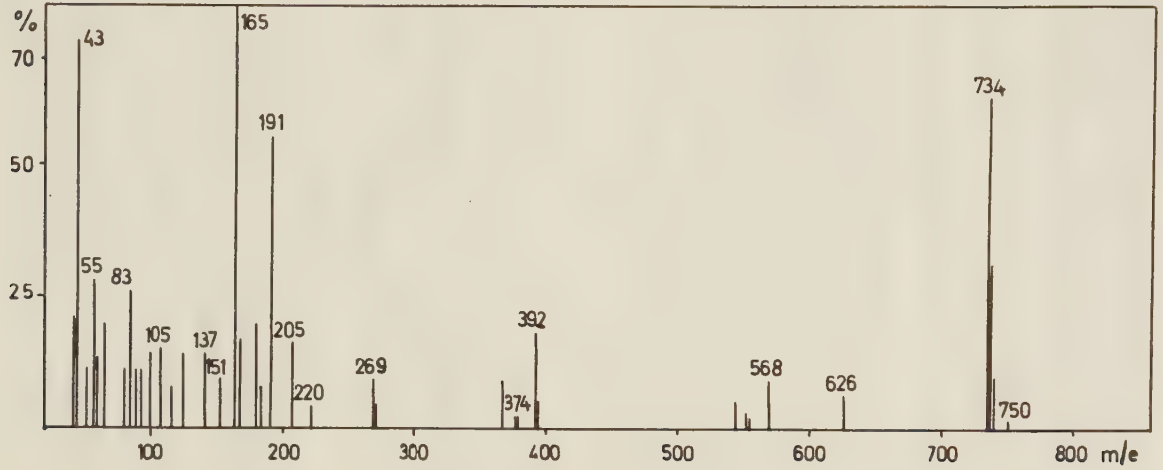
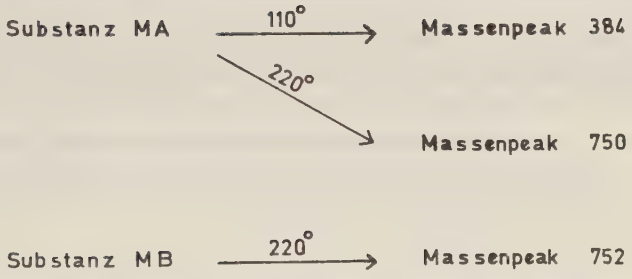


Abb. 17: Massenspektrum der Substanz MA bei 220°



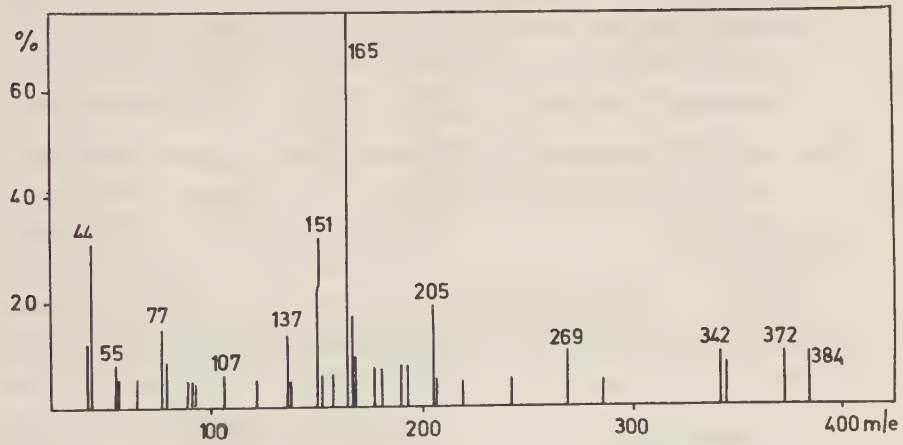


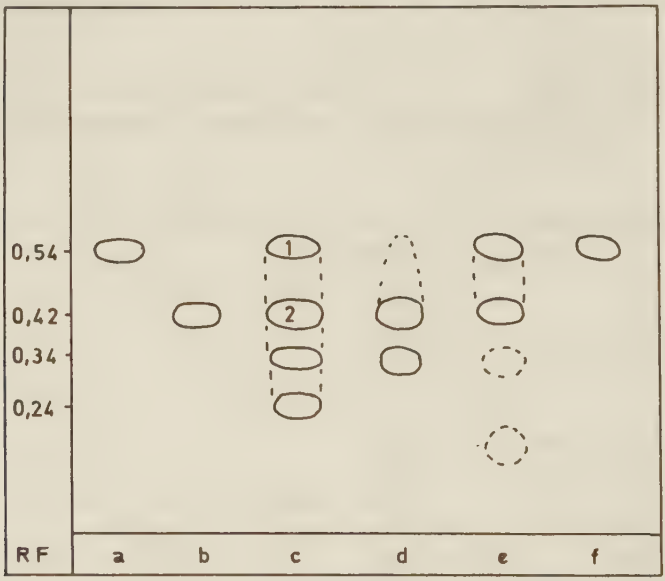
Abb. 18: Massenspektrum der Substanz MA bei 110°

Katalytische Hydrierung und Reduktion der Substanz MB mit Lithium-Aluminiumhydrid

Wird Substanz MB mit Palladium-Kohle-Katalysator (10 %) in einem Gemisch von Eisessig/Dimethylformamid 1 : 1 in einer Hydrierzahlapparatur hydriert, so werden in zehn Tagen 1, 16 Mol Wasserstoff pro Mol aufgenommen. Arbeiten von KÜHL und frühere eigene Hydrierungsversuche zeigen,

daß mit anderen Lösungsmitteln und anderen Katalysatoren keine Wasserstoffaufnahme erreicht werden kann.

Trennte man die hydrierte Substanz chromatographisch auf, so erhielt man vier Flecke (Abb. 19). Durch einen Blindversuch konnte festgestellt werden,



a. Substanz MA
b. Substanz MB
c. Substanz MB hydriert
d. Substanz MA nach Lichteinwirkung
e. Substanz MB reduziert mit $LiAlH_4$
f. Substanz MA nach Erhitzen

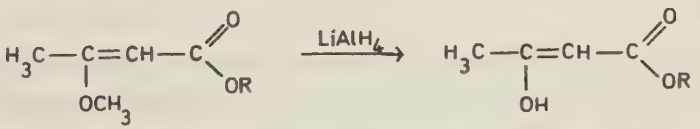
Abb. 19: Schematisches Dünnschichtchromatogramm mit Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens und Benzol/Aceton 50 : 10 als Fließmittel.

daß die Flecke nicht durch die Aufarbeitungsoperationen des Ansatzes entstehen. Fleck 1 ist chromatographisch - in verschiedenen Fließmitteln - mit der Substanz MA identisch; er zeigt unter dem UV-Licht die gleiche starke hellblaue Fluoreszenz und färbt sich ebenso wie MA mit Formalin/Schwefelsäure in der Kälte sofort rot, während sich MB mit diesem Sprühmittel in der Kälte nicht anfärbt. An der Luft färbt sich keiner der Flecke an.

Die präparative Trennung von Fleck 1 und die Aufnahme eines UV-Spektrums zeigt auch hier ein mit der Substanz MA völlig identisches Bild. Nimmt man von dieser Substanz ein Massenspektrum auf, so ergibt sich wieder das oben für MA geschilderte Spektrum, bei 110° erhält man den Molekül-Peak bei 384 entsprechend MA, bei 220° gewinnt man den Molekülpeak von 752 entsprechend MB. - Der Fleck 2 der hydrierten Substanz MB ist chromatographisch und durch das UV-Spektrum als nicht umgesetzte Substanz MB zu identifizieren.

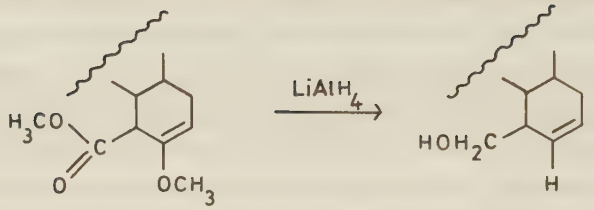
Nach der Reduktion der Substanz MB mit $LiAlH_4$ wurde eine weiße amorphe Substanz erhalten, deren dünnschichtchromatographische Trennung Abb. 19 in Fleck Nr. e zeigt. Es ergab sich fast die gleiche Auftrennung wie bei der Substanz, die nach der katalytischen Reduktion von Substanz MB erhalten wurde. Substanz MB wurde auch bei diesem Versuch zu MA gespalten.

$LiAlH_4$ dient primär als Reduktionsmittel für Carbonylverbindungen, doch können auch Aetherspaltungen[25] mittels $LiAlH_4$ durchgeführt werden. KARRER[26] berichtet, daß Phenyl-benzylaether, α-Naphthyl-allylaether u. a. bei der Temperatur des siedenden Aethers gegen $LiAlH_4$ resistent sind. Er konnte aber zeigen, daß der Methylaether der Enolform des Acetessigesters (XVIII) durch $LiAlH_4$ teilweise verseift wird. Eine Aetherspaltung beobachtete er auch bei der Einwirkung von $LiAlH_4$ auf Corynanthein (XIX). In beiden Verbindungen handelt es sich um Vinylaether-Strukturen.



XVIII

25) C. WEYGAND u. G. HILGETAG, 3. Aufl., Johann Ambrosius Barth-Verlag, Leipzig 1964 (S. 461)
26) P. KARRER, Helv. chim. Acta, 33, 812 (1950)



XIX

WEYGAND und FREUDENBERG[27] erwähnen ferner, daß Aetherbindungen auch durch katalytische Hydrierungen mit Platin oder Palladium/Kohle gelöst werden können. - Diese Ergebnisse zeigen, daß durch Aethergruppenspaltung aus Substanz MB teilweise Substanz MA entsteht.

Lichteinwirkung auf die Substanz MA

Läßt man eine methanolische Lösung der Substanz MA mehrere Tage im Sonnenlicht oder 12 Stunden unter UV-Bestrahlung stehen, so wird die Substanz verändert. Das Chromatogramm Abb. 19 Nr. d (S. 40) zeigt zwei neue Flecke, während die Ausgangssubstanz MA fast völlig fehlt. Einer der neu entstandenen Flecke Rf 0, 42 ist chromatographisch und nach dem UV-Spektrum (Abb. 20, S. 45) der Substanz MB identisch; außerdem findet man bei Rf 0, 34 noch einen zweiten Fleck, identisch mit einem Hydrierungsprodukt von c.

Parallel dazu wird etwas Substanz MA in Methanol gelöst und unter Lichtausschluß über mehrere Tage aufbewahrt. Nach der Aufarbeitung zeigt das UV-Spektrum wie das Chromatogramm keine Veränderung.

---

27) K. FREUDENBERG, W. DÜRR u. H. v. HOCHSTETTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1739 (1928)

Pyrolyse von Substanz MA

a. MA wurde bei 20 Torr und 100° bis 120° 1/2 Stunde erhitzt. Im Anschluß wurde ein UV-Spektrum aufgenommen; es ist mit dem Spektrum der nicht erhitzten Substanz identisch.

b. MA wurde bei 3 Torr und steigender Temperatur bis 200° 4 Stunden erhitzt. Das anschließend aufgenommene UV-Spektrum zeigte nur bei dem Maximum von 281 nm eine geringfügige Änderung im log ε-Wert. Die Substanz MA ist also thermostabil. Wird die Lösung der erhitzten Substanz MA anschließend 12 Stunden im UV-Licht bestrahlt, so erhält man das Spektrum von Substanz MB. - Die Veränderung der Substanz im Massenspektrographen wird also nicht durch die Temperatursteigerung hervorgerufen sondern durch die Ionenquelle.

Ultraviolett-Spektren

Die UV-Spektren der Lignankörper wurden schon bei der Bearbeitung der "Guajacinsäure" diskutiert (S. 15), mit der Angabe einiger Modellsubstanzen berichtet SCHULZ ausführlich über die Absorption dieser Stoffe im UV-Bereich. Vergleicht man die Spektren der isolierten Substanzen A und B der "Guajaconsäure" mit den jeweils methylierten Produkten MA und MB, so zeigen sich nur geringe Unterschiede in den Hauptmaxima.

Die Substanz MA (Abb. 20) bildet ausgeprägte Maxima bei 340 nm und 280 nm, einen deutlichen Sattel bei 230 nm wie auch bei 260 nm; dieser Sattel fehlt in der nicht methylierten Substanz. Es ergibt sich natürlich kein Unterschied in den UV-Spektren der Substanz MA mit der Masse 384 und der Substanz MA mit der Masse 734; denn hierbei handelt es sich immer um die gleiche Substanz.

Auffallend ist der in Abb. 20 gezeigte Übergang des Spektrums von MA in das Spektrum von MB, wenn man die Substanz MA der Lichteinwirkung aussetzt.

Ein typisches Lignanspektrum mit den Maxima bei 230 nm und 280 nm und einer Sattelbildung bei 310 nm zeigt die Substanz MB (Abb. 20). Es läßt sich vermuten, daß die Sattelbildung bei 310 nm auf einer Verunreinigung der Substanz MB durch Substanz MA beruht. Dieser Sattel verschwindet sofort, läßt man die Meßlösung einige Zeit im Licht stehen.

Um die Stabilität der Substanz MB gegenüber Lösungsmittel und Lichteinfluß zu prüfen, wurde Substanz MB jeweils in Methanol, n-methanolischer Kalilauge und n-methanolischer Salzsäure gelöst und über mehrere Wochen dem Sonnenlicht ausgesetzt. Im Abstand von je 10 Tagen wurden die UV-Spektren aufgenommen. Die Spektren von MB in reinem Methanol und methanolischer Kalilauge ändern sich nur ganz geringfügig; die Spektren in methanolischer Salzsäure zeigen sehr auffallend, wie die Intensität der Maxima langsam abnimmt (Abb. 21).

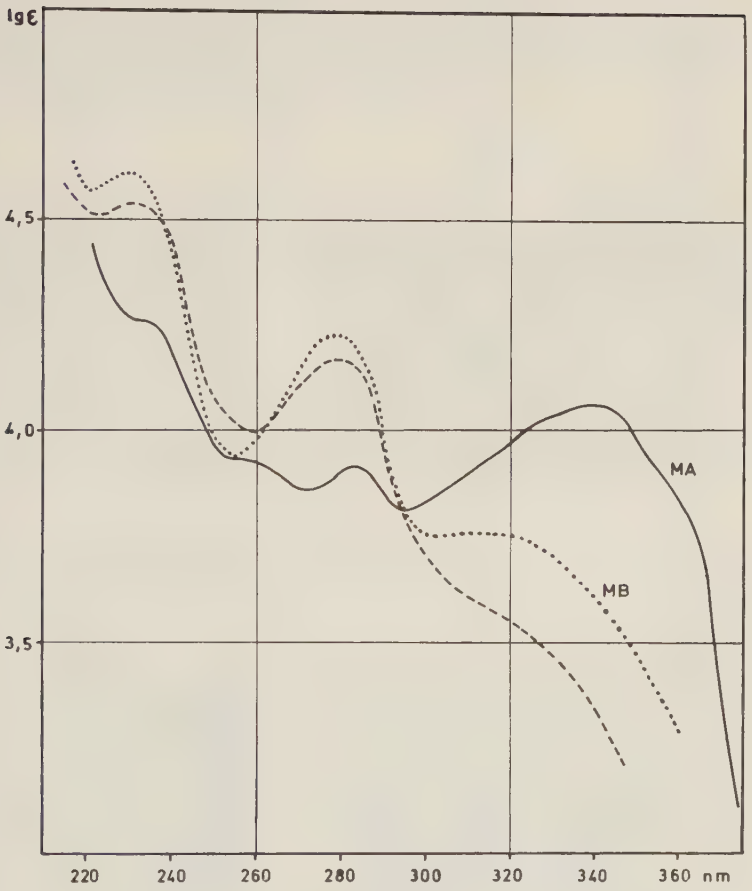


Abb. 20: UV-Spektrum gemessen in Methanol

..... Substanz MB
——— Substanz MA
- - - - - - - - Substanz MA nach Lichteinwirkung

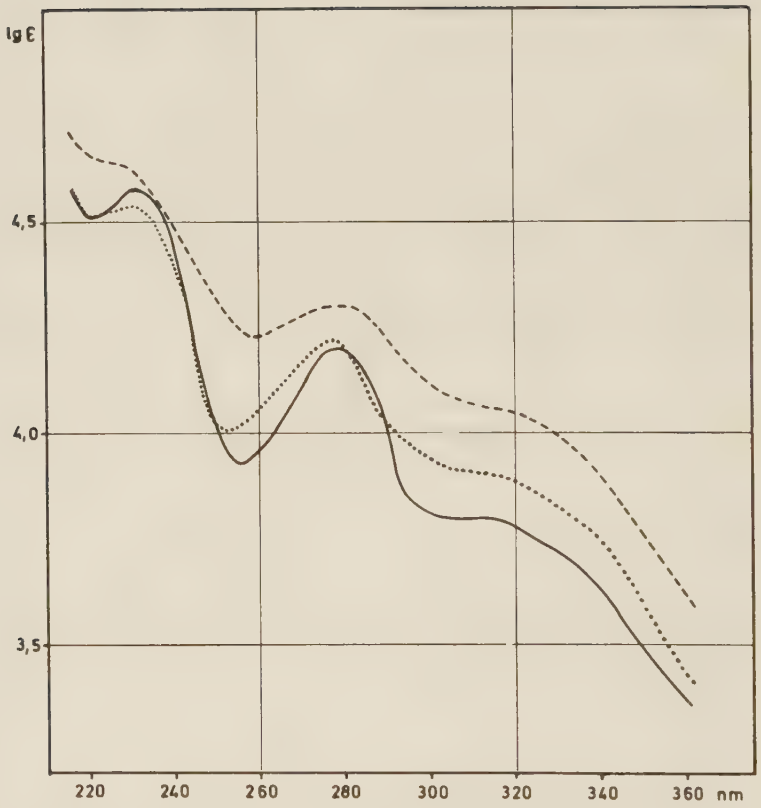


Abb. 21: UV-Spektrum der Substanz MB in n-methanol.HCl

..... sofort gemessen
——— nach 10 Tagen gemessen
- - - - - - - - nach 25 Tagen gemessen

Infrarot-Spektren

Die IR-Spektren der Substanzen MA und MB wurden in KBr, $CHCl_3$ und CCl_4 gemessen. Die in Abb. 22 und Abb. 23 wiedergegebenen Spektren sind einander sehr ähnlich und zeigen wenig charakteristische Unterschiede, auch die Intensität der meisten Banden ist gleich.

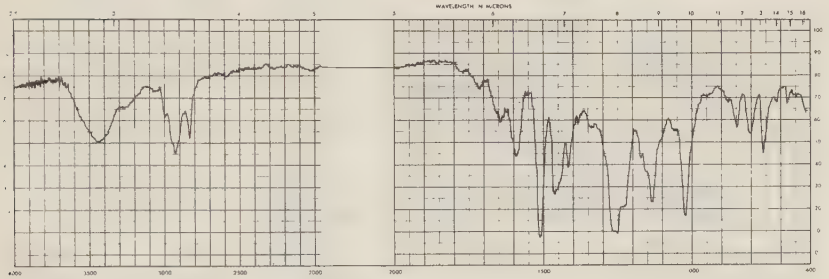


Abb. 22: IR-Spektrum der Substanz MA in KBr

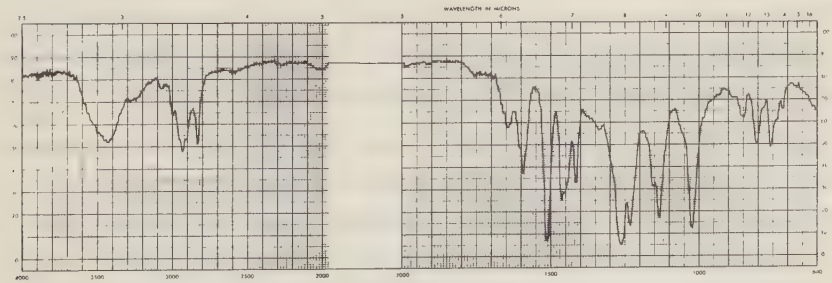


Abb. 23: IR-Spektrum der Substanz MB in KBr

Einige Unterschiede lassen sich aber dennoch feststellen. So enthält Substanz MB gegenüber MA zusätzlich ein oder mehrere Doppelbindungen; die Bande bei 1648 cm^{-1} im CCl_4-Spektrum von Substanz MB (Abb. 23a) weist im Vergleich zum Spektrum von Substanz MA (Abb. 22a) auf eine C = C-Valenzschwingung hin.

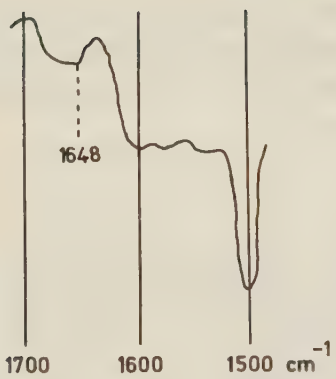


Abb. 22a:

IR-Spektrum der Substanz MA in CCl_4

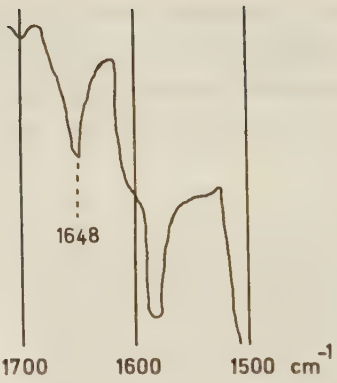


Abb. 23a:

IR-Spektrum der Substanz MB in CCl_4

Weitere zusätzliche Banden der Substanz MB liegen bei 3085 cm^{-1}, 1768 cm^{-1} und 858 cm^{-1}; sie würden mit einer Vinyl- oder Vinylaether-Gruppe übereinstimmen; $>C=CH_2$ oder $-\underset{|}{C}=CH-O-$ oder $-CH=\underset{|}{C}-O-$.

Die IR-Spektren von Substanz MA und Substanz MB unterscheiden sich weiterhin im Bereich von 1300 - 1200 cm^{-1}; es sind also Unterschiede in Aetherbindungen vorhanden; (Abb. 22b und Abb. 23b).

Die Substanzen MA und MB enthalten weder aliphatische noch enolische Hydroxyl-Gruppen; die Spektren, gemessen in CCl_4 zeigen keine OH-Valenzschwingung an. Sie zeigen ferner keine Banden für Lacton-, Carboxyl- oder Keto-Gruppen. Die Gesamtzuordnung der Banden für die Substanz MB ist wegen der Größe des Moleküls schwierig.
Bei 3000 cm^{-1} liegen C-H-Schwingungen der substituierten Aromaten, Banden bei 1595 cm^{-1} und 1510 cm^{-1} gehören zu Kohlenstoffbindungen der aromatischen Ringe, während die Bande bei 1648 cm^{-1} von Valenzschwingungen einer aliphatischen C = C-Bindung herrührt. Banden bei 1235 cm^{-1} und 1133 cm^{-1} lassen sich als C-H-Deformationsschwingungen i.p.,

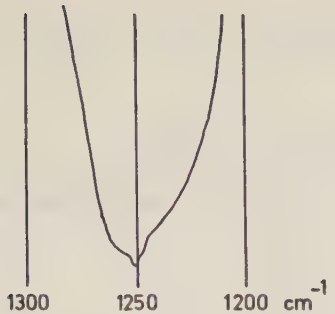


Abb. 22b:
IR-Spektrum der Substanz MA in CCl_4

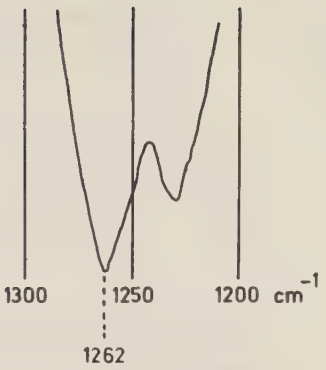


Abb. 23b:
IR-Spektrum der Substanz MB in CCl_4

Banden bei 845 cm^{-1} und 800 cm^{-1} als C-H-Deformationsschwingungen o.o.pl. erkennen. Schwingungen bei 1024 cm^{-1} und 1260 cm^{-1} gehören zu Alkyl-arylaether-Gruppen.
CH_3-Valenzschwingungen der Methoxylgruppen sieht man bei 2950 cm^{-1} (CCl_4-Spektrum) und 2835 cm^{-1}, während CH_3-Deformationsschwingungen durch die Bande bei 1465 cm^{-1} angedeutet werden. Nicht zuordnen ließen sich die Banden bei 2940 cm^{-1} (-CH_2-), bei 1418 cm^{-1} (CH-Def.) und 760 cm^{-1} (= CH-Def.).

Kernresonanzspektrum und Formeldiskussion der Substanz MB

Eine präzise Deutung des NMR-Spektrums (Abb. 24) für die Substanz MB ist nicht möglich; der Grund liegt auch hier zum Teil in dem hohen Molekulargewicht der Substanz, zum Teil stören noch vorhandene Verunreinigungen. Das NMR-Spektrum gibt nur Auskunft über die aromatischen Strukturen; über die mögliche Verknüpfung der Ringe läßt sich an Hand des NMR-Spektrums nur wenig sagen.

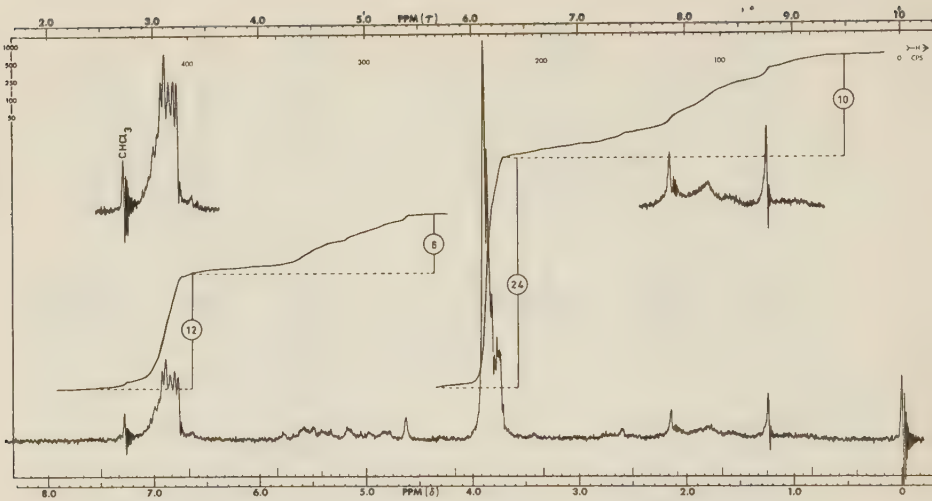
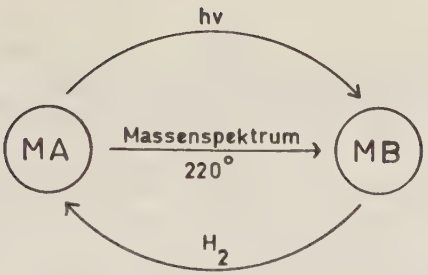


Abb. 24: NMR-Spektrum von Substanz MB

Die Substanz MB zeigt zwischen 3, 08 und 3, 25 τ 12 aromatische Protonen. Die 24 Protonen der Methoxyl-Gruppen werden durch ein Singulett bei 6, 11 und ein Singulett bei 6, 15 τ erklärt. Ohne nähere Angaben über deren Verteilung machen zu können, lassen sich zwischen 3, 4 und 5, 5 τ 6 weitere Protonen erkennen, während sich im Bereich zwischen 6, 3 und 10, 0 τ 10 Protonen befinden. Im Ganzen errechnen sich also 52 Protonen für die untersuchte Substanz MB. Die Signale bei 7, 85 und 8, 76 τ stehen in ihrer Lage, nicht ihrer Intensität mit C-CH_3-Gruppen im Einklang.

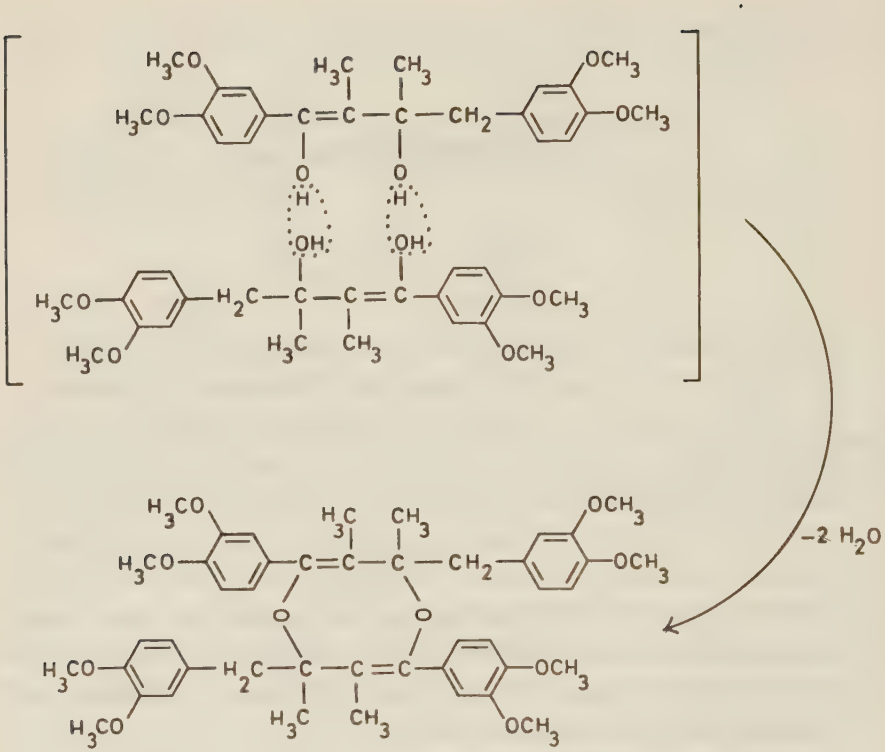
Da das NMR-Spektrum nicht die erwarteten Aufschlüsse brachte, kann sich die Diskussion über eine mögliche Strukturformel im wesentlichen nur auf das Massenspektrum, das IR-Spektrum, die elementaranalytischen Ergebnisse sowie die Ergebnisse der chemischen Experimente stützen.

Aus dem Verhalten der Substanz MA unter Lichteinfluß und der Substanz MB bei der Reduktion läßt sich die nahe Verwandtschaft folgern; unter Lichteinfluß geht die Substanz MA teilweise in die Substanz MB über, durch Reduktion der Substanz MB gewinnt man zu einem gewissen Teil die Substanz MA.



Die Aufnahme des Massenspektrums ergibt ebenfalls, daß bei höherer Temperatur die Substanz MA in die Substanz MB übergeht. Die Massenspektren von MA und MB zeigen beide als Hauptbruckstücke Veratrylreste, die sich auch im NMR-Spektrum finden. Den Hauptunterschied zwischen den beiden Substanzen zeigt das IR-Spektrum im Hinweis auf unterschiedliche Aether-Gruppen und C=C-Doppelbindungen bei Substanz MB. - Für das Vorliegen von Vinylaether-Bindungen in MB spricht auch, daß MB in methanolischer und schwach alkalischer Lösung stabil ist, die Substanz in saurer Lösung (s. UV-Spektren Abb. 21, S. 46) aber verändert wird. Ein weiterer Hinweis für das Vorliegen von Vinyl-Aether-Bindungen in MB ist die Möglichkeit, diese Bindungen mit $LiAlH_4$ zu spalten.

Aus den Ergebnissen läßt sich folgern, daß die Substanz MB ein Kondensationsprodukt aus zwei Molen Substanz MA ist. - Auf Grund IR-spektroskopischer Untersuchungen müssen die freien OH-Gruppen in MA allerdings angezweifelt werden.



Die Summenformel dieser postulierten Form errechnet sich als $C_{44}H_{52}O_{10}$ (Mol.-Gew. 740, 9). Das NMR-Spektrum gibt für Substanz MB 52 Protonen an, die sich folgendermaßen verteilen: 12 aromatische Protonen, 24 Protonen der Methoxylgruppen und 16 Protonen für den Mittelteil des Moleküls. Dieses Ergebnis stimmt mit der Elementaranalyse gut überein. Die Signale bei 7, 85 und 8, 76 τ erklären das Vorhandensein von C-CH_3-Strukturen.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Abtrennung der Guajaretsäure und der "Guajaconsäure" läßt sich aus der Methanolfraktion des Guajakharzes die sogenannte "Guajacinsäure" gewinnen. Nach säulenchromatographischer Abtrennung der hauptsächlich aus "Guajaconsäure" bestehenden Verunreinigungen erhält man die "Gereinigte Guajacinsäure", die zu etwa 8 % im Guajakharz enthalten ist. Auch die "Gereinigte Guajacinsäure" ist keine einheitliche Substanz, sondern besteht aus mindestens vier Substanzen, von denen sich drei chromatographisch nahezu rein gewinnen lassen; die vierte Substanz ist noch weiter auftrennbar. Da sich diese Substanzen weder in den zu Molekulargewichtsbestimmungen verwendeten Lösungsmitteln genügend lösen, noch im Massenspektrometer vollständig vergasbar sind, lassen sich ihre Molekulargewichte nicht bestimmen.

Für den höheren Polymerisationsgrad der "Guajacinsäure"-Substanzen sprechen auch die breiten Banden im IR-Spektrum. Aus den Werten, die für acetylierte bzw. methylierte "Guajacinsäure" gefunden werden, läßt sich im Vergleich mit den entsprechenden Werten der "Methyl-" bzw. "Acetyl-Guajaconsäure" folgern, daß das Molekulargewicht der "Guajacinsäure" zwischen 1200 und 1400 liegt. Dieser Wert entspräche einer Vernetzung von vier Molekülen der Substanz A der "Guajaconsäure". Nach Spaltung der "Guajacinsäure" mit Jodwasserstoff werden chromatographisch z.T. gleiche Flecke sichtbar, wie sie bei der Chromatographie der "Rohen Guajaconsäure" auftreten. Bei allen chromatographischen Trennungen treten durch Verharzung immer große Substanzverluste ein.

Der enge Zusammenhang zwischen "Guajacinsäure" und "Guajaconsäure" zeigt sich besonders im Nachweis gleicher Abbauprodukte. Nach Oxydation der methylierten "Guajacinsäure" läßt sich wie bei der "Methyl-Guajaconsäure" Veratrumsäure isolieren. Ferner werden Pyrolysedestillate der "Guajacinsäure" mit denen der "Guajaconsäure" verglichen; sie zeigen

weitgehende Ähnlichkeit.

Bereits bekannte Pyrolyseprodukte des Guajakharzes sind: Guajakol, Kreosol, Tiglinaldehyd, Pyroguajacin und Vanillin; neu wurde die Vanillinsäure sowohl im Trockendestillat der "Guajacon"- wie auch der "Guajacinsäure" nachgewiesen. Im Pyrolysedestillat der "Guajaconsäure", nicht der "Guajacinsäure", befindet sich eine blaustoffgebende Substanz. Es konnte gezeigt werden, daß diese Substanz chromatographisch mit Furoguajacin identisch ist.

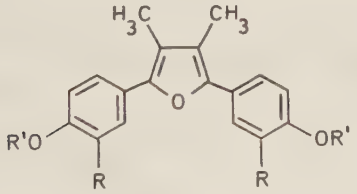
Die Substanzen MA und MB der methylierten "Guajaconsäure" wurden schichtchromatographisch isoliert und als sehr nahe verwandt erkannt. Durch Lichteinfluß geht die Substanz MA teilweise in MB über, während Substanz MB in neutraler und alkalischer Lösung durch Lichteinwirkung nicht verändert, in saurer Lösung dagegen langsam zersetzt wird. MB läßt sich katalytisch oder durch $LiAlH_4$ teilweise zu MA reduzieren. Aus den Untersuchungen läßt sich folgern, daß zwei Moleküle Substanz MA unter Bildung von Vinylaetherbindungen zu einem Molekül MB verknüpft sind. Die IR-Spektren der beiden Substanzen sind sehr ähnlich; Unterschiede finden sich in Banden für C=C-Bindungen und Aetherbindungen.

Den engen Zusammenhang der Substanzen MA und MB zeigen auch ihre Massenspektren. Nimmt man die Spektren bei 220° auf, so ergeben beide Substanzen nahezu den gleichen Massenpeak von 750 bzw. 752 und unter Abspaltung von einem Mol Wasser den Peak bei 734. Übereinstimmende charakteristische Peaks finden sich ferner bei den Massenzahlen 137, 151, 165; nicht deuten lassen sich eine Vielzahl weiterer übereinstimmender Peaks beider Substanzen (Abb. 16 und Abb. 17, S. 38). Bei 110° zeigt Substanz MA den Massenpeak 384 und wiederum die Peaks bei 137, 151 und 165; bei 110° ist die Substanz MB nur teilweise vergasbar.

ANHANG

Synthetische Versuche

Einleitend wurde erwähnt, daß dem Guajakharz auf Grund seiner Blaufärbungsreaktion mit Oxydationsmitteln analytisches Interesse zukommt, das Reaktionsprinzip aber bis heute noch nicht vollständig geklärt ist. Wesentliche Fortschritte brachten in jüngster Zeit Arbeiten von KING und WILSON[19], die aus Petrolaetherfraktionen des Guajak-Holzes das Dimethylfuroguajacin (A) isolieren konnten, eine Substanz, die der para-ständigen substituierten Hydroxy-Gruppen wegen selbst keine Blaufärbereaktion gibt. Um den Mechanismus der Farbreaktion zu erkennen, wurde von AUTERHOFF und KÜHL[28] das Furoguajacin (B) synthetisiert. Diese Substanz zeigt mit Oxydationsmitteln die Blaufärbungs-Rekation.



A: R = OCH_3
R' = CH_3

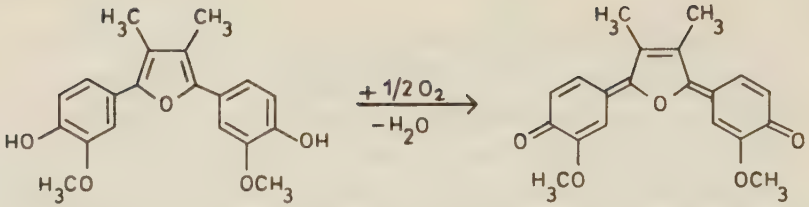
B: R = OCH_3
R' = H

C: R = H
R' = H

Aus dem Vergleich der sehr ähnlichen UV- und IR-Spektren des "Guajakblaus" und des synthetisierten "Furoguajacinblaus" liegt die Annahme nahe, daß es sich um gleiche, zumindestens um sehr ähnliche Stoffe handelt. Als Möglichkeit der Farbreaktion nimmt man einen Elektronenübergang vom benzoiden zum chinoiden System der aromatischen Ringe an, wodurch es zur Ausbildung eines voll durchkonjugierten Doppelbindungssystems kommt.

---

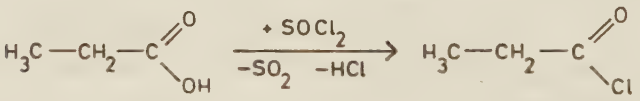
28) H. AUTERHOFF u. J. KÜHL, Arch. Pharmaz. 7, 610 (1966)

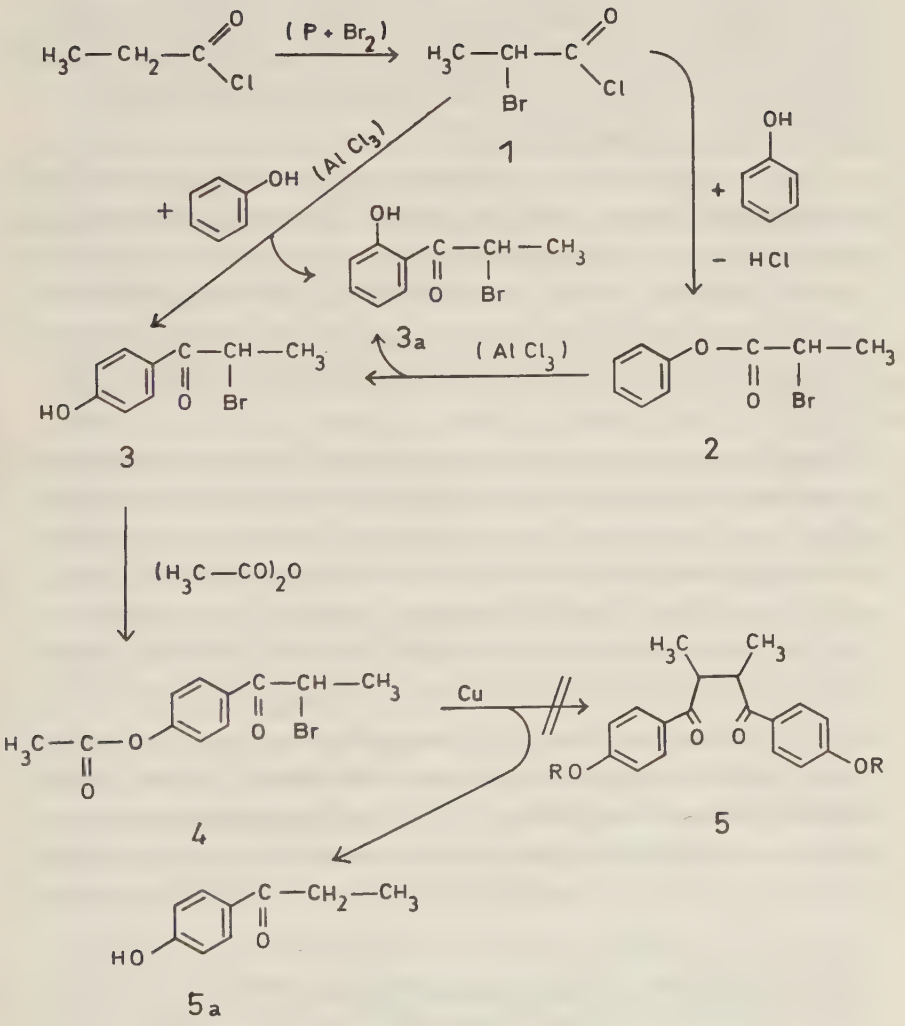


Die Annahme, daß es sich beim "Guajakblau" um eine Substanz mit Radikalcharakter handelt, kann aufgrund magnetischer Messungen ausgeschlossen werden.[12)]

Um das Verhalten bei der Oxydation besser kennenzulernen, sollte ein Furoguajacin (C) synthetisiert werden, das sich vom Furoguajacin (B) dadurch unterscheidet, daß das 3,4-Dimethylfuran in 2,5-Stellung statt zweier Guajacol-zwei Phenolringe trägt. Die Synthese erfolgt analog[28)].

Syntheseweg:




(P + Br2)
(Al Cl3)
+ HCl
3a
(Al Cl3)
(H3C—CO)2O
Cu
1
2
3
4
5
5a

Die Synthese von 1 erfolgte wie bei VOGEL[29] beschrieben. Die Darstellung des Säurechlorids mit Thionylchlorid erweist sich hier als vorteilhaft, da man als Nebenprodukte nur gasförmige Stoffe erhält, die durch Kochen vertrieben werden können, beim Propionylchlorid (Sdp. 80°) selbst aber keine Gefahr besteht, daß es mitgerissen wird. Ferner kann bei diesem Verfahren mit der α-Bromierung der Seitenkette nach Hell-Vollhard-Zelinsky in einem Ansatz weitergearbeitet werden.

Das α-Brom-propionylchlorid konnte trotz zwei- bis dreifacher Destillation nie ganz farblos erhalten werden, sondern war durch Spuren von Brom leicht gelblich gefärbt. Auch lag der Siedepunkt jeweils 6 bis 10° höher als in der Literatur angegeben. Eine bessere Ausbeute oder ein höherer Reinheitsgrad ließen sich auch dadurch nicht erreichen, daß man das Propionylchlorid zunächst isolierte und die Seitenkettenbromierung in einem zweiten Schritt durchführte.

Bei der Umsetzung von 1 mit Phenol zum α-Brom-4-hydroxypropiophenon (3) wurden zwei verschiedene Wege gewählt. Einmal wurde 1 mit Phenol zum α-Brom-propionsäurephenylester (2) umgesetzt, dieser isoliert und dann in einer zweiten Reaktion der Fries'schen Verschiebung unterworfen. Zum anderen wurde diese Stufe in einem Ansatz hergestellt, ohne zunächst den Ester zu isolieren. Für beide Wege gilt, daß möglichst wasserfrei gearbeitet wird; vor allen Dingen muß das Phenol vorher entwässert werden.[30]

Bei der Darstellung des Esters 2, der als farbloses Öl anfiel, wurden die besten Ausbeuten nach K. v. AUWERS und E. HILLIGER[31] erzielt. Gegenüber den beiden anderen Methoden[32] [33] ist hier die Reaktionszeit wesentlich länger. Um beim Zusammengeben der Reagenzien eine zu starke lokale Erhitzung zu vermeiden, wodurch sich der Ansatz zersetzt, ist es zweck-

---

29) A. J. VOGEL, J. chem. Soc. (London) 1948, 648
30) W. WILLIAMS u. F. OGG, J. Amer. chem. Soc. 50, 94 (1928)
31) K. v. AUWERS u. E. HILLIGER, B. 49, 2411 (1916)
32) K. v. AUWERS, H. PÖTZ, W. NOLL, Liebigs Ann. Chem. 535, 246 (1938)
33) Organikum, 3. Aufl. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964 (S. 372)

mäßig, das Säurechlorid dem Phenol langsam zuzutropfen und zunächst mit Eis zu kühlen.

Der Ester wird jetzt durch wasserfreies $AlCl_3$ in das Hydroxyketon 3 umgelagert. Bei der Fries'schen Verschiebung erhält man grundsätzlich die beiden Isomere 3a und 3. Hier wird das para-Produkt benötigt. Als gewisse Grundregel für Fries-Reaktionen[34) 35)] gilt, daß bei Temperaturen über 125° die ortho-Form, bei niederen Temperaturen die para-Form bevorzugt ist. Ferner soll für die para-Umlagerung die Verwendung eines Lösungsmittels angezeigt sein. Zur Trennung der Isomere kann einmal die verschiedene Flüchtigkeit mit Wasserdampf zum anderen die verschiedene Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln dienen.

Es wurde zunächst nach Angaben von AUWERS, PÖTZ und NOLL[32)] vorgegangen, die einmal den Ester ohne Lösungsmittel mit $AlCl_3$ versetzen, dann sofort erhitzen und das Reaktionsprodukt aufarbeiten, zum anderen den Ansatz zunächst über Nacht bei Raumtemperatur stehenlassen und erst dann ähnlich der ersten Methode weiterarbeiten. Beide Vorschriften wurden mehrmals nachgearbeitet, Angaben über Reaktionsdauer und -temperatur, sowie Mengenangaben des Aluminiumchlorids variiert (pro Mol Ester Verwendung von 2 Mol $AlCl_3$ soll die para-Umlagerung begünstigen[34)], doch waren die praktischen Ausbeuten mit 8 - 21 % der Theorie wenig zufriedenstellend.

Die Trennung der Isomere wurde dadurch erreicht, daß sich das ortho-Produkt in CCl_4 löst, die para-Verbindung dagegen auskristallisiert. Versuche, das ortho-Derivat durch Destillation zu entfernen (Sdp.$_{12}$ 138-140°), waren nicht zufriedenstellend. Die Rohprodukte wurden aus CCl_4 umkristallisiert. Es wurde eine schwach gelbliche Substanz erhalten mit dem Schmelzpunkt von 98°.

In Anlehnung an die Darstellung von 4-Hydroxy-acetophenon[35)] wurde versucht, die Umlagerung des Esters in Nitrobenzol durchzuführen und an-

---

34) HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952 (S. 129)
35) A.H.BLATT, Org. Reaktions, 1, 342 (1942)

schließend mittels Wasserdampfdestillation sowohl das Lösungsmittel als auch das ortho-Produkt vom gewünschten para-Isomer abzutrennen. Dieser Ansatz brachte eine zu geringe Ausbeute.

Ein weiterer Versuch der Darstellung des gewünschten Hydroxyketons wurde entsprechend der Angaben für 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl-1-propanon[36] unternommen. Hier wird Nitrobenzol als Lösungsmittel eingesetzt, aber während bei A.H.BLATT[35] nur bei Raumtemperatur gearbeitet wird, erhitzt man hier längere Zeit, auch wird das $AlCl_3$ zunächst in Nitrobenzol von 100° gelöst. Es bildet sich bei dieser Arbeitsweise ein fester Niederschlag - der sog. Perrier Komplex -, der unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt werden soll und nach Waschen in Ligroin aufgearbeitet wird. Der Versuch, die Angaben auf die Verbindung 3 zu übertragen, führte zu keinem Erfolg.

Entsprechend der Darstellung von 4-(α-Brompropionyl-guajacol[37] wurde versucht, aus dem Säurechlorid und Phenol direkt das Hydroxyketon 3 zu synthetisieren, ohne zuvor den Ester zu isolieren. Als Lösungsmittel diente wasserfreier Schwefelkohlenstoff. Die Ausbeuten waren besser und ein Arbeitsgang wurde gespart.

In dem durch Umkristallisation gereinigten Hydroxyketon wurde die OH-Gruppe durch Acetylierung geschützt, und man hielt die Substanz 4. Die Acetylierung wurde in Anlehnung an Arbeiten für 4-Propionylguajacol-acetat[37] mit Acetanhydrid und einigen Tropfen konzentrierter H_2SO_4 durchgeführt. Die Ausbeute konnte durch Erwärmen verbessert werden. Auch die Umsetzung mit Acetanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat brachte befriedigende Ausbeuten. Die Substanz ist bei der Isolierung zunächst weiß amorph, manchmal bräunlich. Nach dem Umkristallisieren aus CH_3OH/H_2O 1 : 1 erhält man weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 51-53°.

Die Substanz 4 sollte durch Erhitzen mit Kupfer in getrocknetem Xylol zu 5 dimerisiert werden. Das aktive Kupfer[x] wurde jedesmal frisch hergestellt.

---

x) Herstellung siehe experimenteller Teil S. 93

36) B.BAKER, H.EVANS, H.HIBBERT, J.Amer.chem.Soc. 70, 62 (1948)

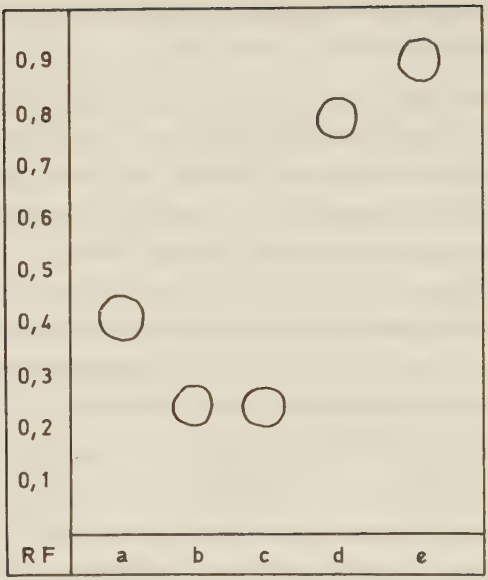
37) B.RIEGEL u. H.WITTCOFF, J.Amer.chem.Soc. 68, 1913 (1946)

Es wurde analog ähnlichen Dimerisierungsreaktionen von ATKINSON und HAWORTH[38] gearbeitet.

In den ersten Versuchen wurde immer das Ausgangsprodukt zurückgewonnen, durch Schmelzpunkt und DC identifiziert. Darauf wurde die Reaktionszeit verdoppelt und der Ansatz intensiv gerührt. Nach Abdestillieren von dreiviertel des Lösungsmittels konnte ein teils kristalliner Niederschlag abgesaugt werden. Nachdem alles Lösungsmittel abdestilliert war, blieb nochmals die gleiche Substanzmenge zurück, wenngleich stark verunreinigt. Nach Umkristallisation erhielt man weiß-gelbliche Kristalle mit dem Schmelzpunkt 148°. Dieses Reaktionsprodukt sollte entsprechend der Reaktionsgleichung die Substanz (5) sein, das 2,3-Bis(acetoxy-benzoyl)-butan.

Weder die Molekulargewichtsbestimmung, die elementaranalytische Bestimmung oder das IR-Spektrum gaben einen Anhalt dafür, daß es sich um die gewünschte Substanz handelte. Überlegungen, welche Verbindung bei der Durchführung dieser Reaktion entstanden sein könnte, führte im Zusammenhang mit den erhaltenen Analysenwerten und dem Spektrenmaterial zu der Annahme, daß bei diesem Ansatz nach Reduktion der Halogenketon-Verbindung und Abspaltung deren Estergruppierung das 4-Hydroxy-propiophenon (5a) isoliert wurde (Abb. 25).

38) R. ATKINSON u. D. HAWORTH, J. chem. Soc. (London) 1938, 1684



a. α-Brom-4-hydroxypropiophenon
b. 4-Hydroxypropiophenon, Reduktionsansatz
c. 4-Hydroxypropiophenon, Dimerisierungsansatz
d. 4-Acetoxy-α-brompropiophenon
e. α-Brom-propionsäurephenylester

Abb. 25: Schematisches Dünnschichtchromatogramm mit Kieselgel HF_{254} "Merck" als Adsorbens und Ligroin/Chloroform/Methanol 20 : 80 : 2 als Fließmittel.

Der Beweis, daß diese Verbindung entstanden war, wurde dadurch erbracht, daß durch Reduktion von 4-Hydroxy-α-brompropiophenon mit Zinkstaub in Eisessig in Anlehnung an SCHNIDER, BOURQUIN und GRÜSSNER[39] ebenfalls 4-Hydroxypropiophenon hergestellt wurde. Die beiden Verbindungen wurden chromatographisch (Abb. 25), durch die Schmelzpunktbestimmung und die Kristallform als identisch erkannt. Die gefundenen Werte der Elementaranalyse wie auch der Molekulargewichtsbestimmungen stimmen mit

39) O. SCHNIDER, J.-P. BOURQUIN u. A. GRÜSSNER, Helv. chim. Acta. 28, 510 (1945)

den errechneten Werten sehr gut überein. - Die Verbindung 5a wurde acetyliert.

Wegen starker Allergieerscheinungen mußten die Arbeiten hier abgebrochen werden.

Zusammenfassung

Aus Propionsäure wird das α-Brompropionylchlorid hergestellt. Über die Isolierung des α-Brompropionsäure-phenylesters und anschließende Fries-Reaktion, wie auch durch unmittelbare Reaktion des Säurechlorids mit Phenol in Gegenwart von $AlCl_3$ wird das 4-Hydroxy-α-brompropiophenon dargestellt. Das ortho-Isomer wird abgetrennt. Bei Dimerisierungsversuchen von 4-Acetoxy-α-brompropiophenon mit frisch gefälltem Kupfer in Xylol bildet sich nicht 2, 3-Bis(acetoxy-benzoyl)-butan sondern 4-Hydroxypropiophenon. Der Beweis, daß es sich um diese Verbindung handelt, wird durch chromatographischen Vergleich mit synthetisierter Vergleichssubstanz, durch das IR-Spektrum und die Elementaranalyse erbracht.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Molekulargewichtsbestimmungen

Die Molekulargewichte wurden nach der Methode von RAST bestimmt oder mit dem Dampfdruck-Osmometer nach KNAUER durchgeführt. Molekulargewichte, die durch das Massenspektrum ermittelt wurden, werden besonders erwähnt.

2. Schmelzpunkte

Die Bestimmungen erfolgten mit dem Kofler-Mikroheiztisch. Eine Korrektur der Schmelzpunkte erfolgte nicht.

3. Ultra-Violett-Absorptionsspektroskopie

Die Messungen wurden in einem Beckman DB und in einem Zeiss M 4 QII Spektrophotometer mit Quarz-Küvetten von 10 mm Schichtdicke durchgeführt. Als Lösungsmittel diente Methanol; andere Lösungsmittel werden besonders angegeben.

4. Infrarot-Absorptionsspektroskopie

Die Spektren wurden in einem Beckman-Spektrophotometer IR-8 in CCl_4, $CHCl_3$ oder KBr aufgenommen.

5. Kernresonanz-Spektroskopie

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte in einem Varian A-60 Gerät, mit Deuterochloroform als Lösungsmittel.

6. Elementaranalysen

Die elementare Zusammensetzung, den Gehalt an aktivem Wasserstoff, sowie an Methoxyl- und Acetyl-Gruppen ermittelten die mikroanalytischen Laboratorien Beetz, Kronach und Bernhardt, Mülheim/Ruhr.

7. Massenspektren

Die Massenspektren wurden in einem Massenspektrographen der Firma AEI, Typ MS 9, aufgenommen.

8. Sprühreagenzien

a) Formalin-Schwefelsäure: Das Reagens wurde durch Mischen von 6 g Formaldehyd (35 %ig), 20 g konz. H_2SO_4 und 74 g Wasser hergestellt.

b) Diazotierte Sulfanilsäure:

Sprühlösung: 0,1 g Diazoniumsalz wurde vor Gebrauch in 20 ml 10 %iger wässeriger Sodalösung gelöst.

Herstellung des Diazoniumsalzes: 25 g Sulfanilsäure wurden in 125 ml 10 %iger Kalilauge gelöst. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 ml 10 %iger Natriumnitrit-Lösung versetzt. Die Lösung wurde durch einen Scheidetrichter allmählich unter Rühren in eiskalte Salzsäure - 40 ml $HCl_{d\ 1,19}$ in 20 ml Wasser - eingetropft. Die Reaktionszeit durfte nicht über 8^{o} steigen. Das gebildete Diazoniumsalz wurde abgenutscht, nacheinander mit Eiswasser, Äthanol, Aether gewaschen und an der Luft getrocknet. Das so erhaltene Salz war, in braunen Flaschen im Eisschrank aufbewahrt, mehrere Monate haltbar.

c) Echtblausalz B: Als Sprühlösung diente eine frisch bereitete 0,5 %ige wässerige Lösung von Echtblausalz B. Anschließend wurde mit 0,1 n-Natronlauge nachbehandelt.

d) Eisen(III)-chloridlösung: Es wurde eine 1 %ige wässerige Lösung benutzt.

e) Antimonchlorid-Lösung: Als Sprühreagens diente eine Mischung von I. und II. zu gleichen Teilen.

I. 2 ml Antimon(V)-chlorid wurden mit 8 ml CCl_4 gemischt.

II. 25 g Antimon(III)-Chlorid wurden in 75 g $CHCl_3$ gelöst.

f) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens: 5 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in einem Becherglas auf dem Wasserbad in 60 ml 85 %iger Phosphorsäure gelöst. Diese Lösung wurde mit 40 ml 95 %igem Äthanol versetzt und nach 24 Stunden filtriert.

g) Bromkresolgrün-Sprühlösung: 0,04 g Bromkresolgrün wurden in 100 ml 96 %igem Äthanol gelöst. Die Lösung wurde mit 0,1 n-Natronlauge bis zur eben auftretenden Blaufärbung versetzt.
Sauer entwickelte Chromatogramme mußten vor dem Besprühen etwa 20 Minuten auf 120° erhitzt werden, um die Essigsäure zu vertreiben.

9. Papierchromatographie

Papier: Schleicher-Schüll 2043 b
Laufstrecke: 30 cm

Fließmittelsysteme: Butanol/Eisessig/Wasser 4 : 1 : 5
wassergesättigter Essigester
Butanol/Eisessig/Methanol 40 : 5 : 7
wassergesättigter Essigester/Eisessig 10 : 1
Aethanol/Wasser 7 : 3
(Papier mit 5 % Na_2CO_3-lsg. besprüht und getrocknet)

Es wurde nach der absteigenden Methode gearbeitet; Unterphase zur Kammersättigung, Oberphase als Fließmittel.

10. Schichtchromatographie

Wir arbeiteten mit Hilfe der Desaga-Streichgeräte.

a) Dünnschichtchromatographie

Zur Bereitung von 5 Platten (20 x 20 cm) wurden 30 g Kieselgel HF_{254} "Merck" mit 65 ml Wasser zu einer Suspension angeschüttelt und in bekannter Weise auf die Platten geschichtet. Die Platten wurden etwa 3 - 4 Stunden an der Luft getrocknet. Die Aktivierung erfolgte durch 1-stündiges Erhitzen bei 120° im Trockenschrank.

Weitere Sorptionsmittel:

25 g	Kieselgel G "Merck"	+ 50 ml Wasser
30 g	Aluminiumoxid bas. "Woelm"	+ 40 ml Wasser
30 g	" neutral "Woelm"	+ 40 ml Wasser
30 g	" sauer "Woelm"	+ 40 ml Wasser
5 g	Polyamid "Woelm"	+ 45 ml Aethanol

b) Präparative Schichtchromatographie

Die Trägerplatten hatten eine Größe von 20 x 40 cm. Als Sorptionsmittel diente für zwei Platten eine Suspension aus 110 g Kieselgel HF_{254} und 240 ml Wasser. Die Platten trockneten 12 Stunden an der Luft und wurden anschließend 3 Stunden bei 120° aktiviert. Die Aufbewahrung der Platten erfolgte im Exsiccator über Blaugel.

11. Gewinnung der "Guajaconsäure" und "Guajacinsäure"

160 g fein gepulvertes Guajakharz wurden mit 1200 g feinem, gereinigtem Seesand verrieben und in einer Soxhletapparatur mit einem Gemisch aus 1 Teil Aether und 4 Teilen Petrolaether$_{30-50°}$ 3 Tage extrahiert. Die gelbe Lösung hinterließ nach dem Eindampfen im Rotationsverdampfer und Trocknen im Vakuumexsiccator 15 g einer braunen, amorphen Masse. Diese Petrolaether/Aether-Fraktion wurde verworfen. Das in der Hülse verbliebene Harz-Seesandgemisch wurde getrocknet, erneut verrieben und einer 5tägigen Extraktion mit Aether unterworfen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Trocknen wurden 110 g einer dunkelbraunen amorphen Substanz gewonnen.
Diese Harzfraktion wird als "Rohe Guajaconsäure" bezeichnet und zur Reinigung aus Essigester/Cyclohexan umgefällt; das Verhältnis Lösungs- zu Fällungsmittel beträgt 1 : 10. Die "Gereinigte Guajaconsäure" ist hellgelb, voluminös, amorph.
Ausbeute an "Roher Guajaconsäure": 110 g
Schmp. 111 - 114°

Das nach der Aetherextraktion zurückgebliebene Harzseesandgemisch wurde erneut getrocknet, verrieben und einer 3 - 4tägigen Extraktion mit Methanol unterworfen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im

Rotationsverdampfer und Trocknen wurde eine dunkelbraune, amorphe Substanz gewonnen. Diese Harzfraktion wird "Rohe Guajacinsäure" genannt.

Ausbeute: 25 g

Schmp. 190 - 200°

12. Reinigungsversuche der "Rohen Guajacinsäure" durch Umfällung

Eine 5 %ige Lösung der "Rohen Guajacinsäure" wurde filtriert und jeweils langsam in die 10fache Menge Fällungsmittel gegossen:

Lösungsmittel	Fällungsmittel	Ergebnis
1. Methanol	Aether	braun-amorphe Substanz Schmp. 230-240°
2. Methanol	Benzol	braun-amorphe Substanz Schmp. 260-270°
3. Methanol	Aether/Benzol ää	braun-amorphe Substanz Schmp. 250-260°
4. Dioxan	Wasser	gelb-braune amorphe Sub. Schmp. 200-210°
5. n-Lauge	stark verdünnte Salzsäure	hell-braune amorphe Sub. Schmp. 205-220°

Bei Versuch (5) konnte - entgegen der Angaben von DOEBNER und LÜCKER[40] - durch Einleiten von Kohlensäure keine Ausfällung der "Guajacinsäure" erreicht werden. Bei der Umfällung der Lösung (4) bildeten sich leicht kolloide Lösungen, die nur sehr schwer absetzten. Durch Zusatz einer Spur Ascorbinsäure konnte die Niederschlagbildung beschleunigt werden. Nahm man die jeweiligen Umfällungen mehrmals vor, so stellte man bei allen Systemen eine Schmelzpunktsteigerung von 20 - 30° fest.

40) O. DOEBNER u. E. LÜCKER, Arch. Pharmaz. 234, 590 (1896)

13. Reinigung der "Rohen Guajacinsäure" durch Säulenchromatographie

Das Sorptionsmittel wurde mit dem Lösungsmittel angeschüttelt und die Suspension in der Säule über Nacht sedimentiert. Zur gleichmäßigen und dichten Packung wurde die Säule anschließend mit Lösungsmittel durchgespült.

Säule: Länge 25 cm, ϕ 4 cm

Sorptionsmittel: Kieselgel "Merck" 0,5 - 0,2 mm
Aktivitätsstufe III

Fließmittel : $CHCl_3$/Methanol 61 : 9

3 g "Rohe Guajacinsäure" wurden in 30 ml CH_3OH kalt gelöst, das Filtrat wurde im Rotationsverdampfer eingeengt und in einem heizbaren Vakuum-Exsiccator getrocknet. Die erhaltene Substanz wurde mit der zehnfachen Menge reinem Seesand fein verrieben und auf die Säule gebracht. Nachdem mit dem angegebenen Fließmittel die "Guajaconsäure" quantitativ abgetrennt war, - die säulenchromatographische Trennung wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert - wurde mit Methanol die "Gereinigte Guajacinsäure" gewonnen; sie hatte einen Schmelzpunkt von 230 bis 240°, bei manchen Ansätzen lag er wesentlich niedriger, bei einzelnen Aufarbeiten lag er höher als hier angegeben.
Ausbeute: 1 g

14. Präparative Trennung der "Guajacinsäure"

Auf eine Platte zur präparativen Schichtchromatographie wurden 120 mg "Gereinigte Guajacinsäure", gelöst in Methanol, mit Hilfe einer fein ausgezogenen Pipette aufgetragen. Zwischen jedem Auftragen ließ man das Lösungsmittel verdampfen. Die Platten wurden mit einem Gemisch aus Benzol/Essigester/Methanol/Eisessig 32 : 32 : 32 : 1 zwei- bis dreimal entwickelt, wobei man das Fließmittel jedesmal vollständig verdunsten ließ. Die einzelnen Kieselgelschichten wurden drei- bis viermal mit kaltem Methanol extrahiert. Ein großer Teil der "Guajacinsäure" blieb am Startfleck, die gelb-graue Farbe der eluierten Kieselgelschichten zeigte, daß auch die aufgetrennten Substanzen nicht vollständig gewonnen

werden konnten; es trat bei dieser Trennung ein sehr großer Substanzverlust ein. Die einzelnen Methanolfraktionen wurden filtriert und im Vakuum eingedampft.

Die Gesamtausbeute der vier abgetrennten Schichten betrug ca. 5 %, wobei die einzelnen Fraktionen noch mit Kieselgel verunreinigt waren. - Die präparative Trennung wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert.

15. Elementaranalytische Ergebnisse der "Guajacinsäure" und der aus ihr isolierten Substanzen I, II, III und IV im Vergleich zur "Guajaconsäure"

		%C	%H	%O
"Guajaconsäure" für $C_{20}H_{24}O_6$		68,02	6,02	23,25
"Guajacinsäure"		58,42	7,12	27,64
Subst. IV	Rf 0,93	59,17	5,91	34,92
Subst. III	Rf 0,57	58,96	7,06	33,98
Subst. II	Rf 0,38	63,96	7,3	28,34
Subst. I	Rf 0,13	67,44	7,8	24,76

Die Angaben sind Mittelwerte aus jeweils mehreren Bestimmungen.

16. Trennungsversuche von "Guajacinsäure" und "Guajaconsäure" mit Hilfe der Sephadex-Gelfiltration

Es wurde mit Sephadex-G und Sephadex-LH20[x)] gearbeitet.

Säule: Länge 20 cm
Durchmesser 1 cm

x) Deutsche Tochtergesellschaft der 'Pharma Fine Chemicals AB, Uppsala/Schweden' in Frankfurt/Main

Bei diesem Prozeß der Gelfiltration werden Größenunterschiede zwischen verschiedenen Molekülen zu ihrer Trennung ausgenutzt. Da die "Guajacinsäure" ein wesentlich höheres Molekulargewicht hat als die "Guajaconsäure", wurde untersucht, ob diese Methode auch für die zu untersuchenden Substanzen anwendbar ist.

Sephadex-G ist ein Dextranpolymerisat, bei dem man zur Elution nur mit wässerigen Lösungsmitteln arbeiten kann, da beim Arbeiten mit reinen organischen Lösungsmitteln eine Entquellung der Gelmasse herbeigeführt wird, und die Säulenfüllung während der Trennung zusammensackt. Sephadex-LH 20 wurde speziell zur Gelfiltration in organischen Lösungsmitteln entwickelt.

Es wurde als Vorversuch mit kleinen Säulen gearbeitet und ein Gemisch von 20 mg "Guajacinsäure" und 20 mg "Guajaconsäure" aufgetragen. Bei der Sephadex-G-Füllung wurde mit 0,05 n-NaOH sowie 40 %igem Methanol eluiert, bei der Sephadex-LH20-Füllung diente reines Methanol, sowie 60 und 80 %iges Methanol als Elutionsmittel. Bei den einzelnen Säulen wurden jeweils eine Vielzahl Fraktionen aufgefangen und dünnschichtchromatographisch untersucht. Eine Trennung der "Guajacon"- und der "Guajacinsäure" konnte nicht erreicht werden.

17. Acetylierung der "Guajacinsäure"

a. Acetylierung mit Acetanhydrid und Natriumacetat

1 g "Gereinigte Guajacinsäure" wurde mit 5 ml Acetanhydrid und 0,5 g geschmolzenem Natriumacetat versetzt. Die Mischung wurde am Rückflußkühler 2 1/2-Stunden im Oelbad auf 140° erhitzt. Während der Acetylierung wurde der Ansatz dunkelbraun. Nach dem Erkalten goß man das Gemisch unter kräftigem Umrühren in 60 ml kaltes Wasser. Das Acetylierungsprodukt schied sich teils harzig, teils oelig ab. Nach geraumer Zeit dekantierte man von der überstehenden Flüssigkeit, löste das Produkt in wenig Eisessig und goß die Lösung langsam in 100 ml Wasser. Die Substanz fiel in hell-braunen Flocken an, wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 0,7 g, Schmp. 140 - 146°.

Nach zweimaligem Umfällen aus Eisessig/Wasser wurde eine gelb-hellbraune Substanz vom Schmelzpunkt 155 - 158° erhalten.

b. Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin

1 g "Gereinigte Guajacinsäure" wurde in 5 ml getrocknetem Pyridin gelöst, mit 5 ml Acetanhydrid versetzt und unter gelegentlichem Umschütteln bei Raumtemperatur 3 - 4 Tage stehengelassen. Dann gab man unter Kühlung tropfenweise verdünnte Schwefelsäure hinzu bis bei saurem p_H-Wert die acetylierte Substanz harzig, ölig ausfiel. Man dekantierte die überstehende Flüssigkeit und wusch noch mehrmals mit verdünnter Schwefelsäure, um das Pyridin völlig zu entfernen. Die Reinigung der erhaltenen Substanz erfolgte wie oben beschrieben. Ausbeute: 0,75 g, Schmp. 153 - 156°.

c. Acetylierung mit Acetylierungsgemisch[41)]

1 g "Guajacinsäure" wurde in 30 ml Acetylierungsgemisch gelöst, 45 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen und dann unter Umschwenken in dünnem Strahl in 300 ml Wasser gegossen. Das Acetylierungsprodukt schied sich harzig ab. Die wässerige Lösung wurde dekantiert und die acetylierte "Guajacinsäure" mehrmals mit 1 %iger Sodalösung gewaschen. Die Substanz wurde anschließend in Eisessig gelöst und in Wasser in Form von hell-braunen Flocken ausgefällt; es wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 0,8 g, Schmp. 155 - 158° (nach zweimaligem Umfällen).

Herstellung des Acetylierungs-Gemisches

4 g 70 %ige Perchlorsäure wurden in 150 ml Äthylacetat gelöst und die Lösung mit 8 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 1/2stündigem Stehen bei 5° wurden weitere 42 ml Acetanhydrid hinzugefügt und die Mischung wieder für 1 Stunde bei 5° aufbewahrt. Die Lösung war bis zu 14 Tagen haltbar.

---

41) J.S.FRITZ u. G.H.SCHENK, Z.analyt.Chem. 176, 134 (1960)

Die Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmungen für das Acetylprodukt schwanken zwischen 1000 und 1700. Nimmt man für die "Acetyl-Guajacinsäure" ein Molekulargewicht zwischen 1400 und 1600 an, so lassen die nachstehend aufgeführten elementaranalytischen Ergebnisse in etwa den Zusammenhang zwischen "Guajacinsäure" und "Guajaconsäure" erkennen; dem Anstieg der Molekülgröße läuft ein Anstieg des Acetylgehaltes parallel.

	Mol.-Gew.	% -C-CH_3	phenol. OH-Gruppen
Acetylierte Substanz A der "Guajaconsäure"	446	19,28	2
Acetylierte Substanz B der "Guajaconsäure"	871	19,77	4
"Acetyl-Guajacinsäure"	1400-1600	22,75	8

18. Methylierung der "Guajacinsäure"

a. Methylierung mit Diazomethan

Aus 3 g Nitrosomethylharnstoff wurde frisch Diazomethan in 45 ml aetherischer Lösung bereitet. Danach wurde 1 g "Guajacinsäure" in 30 ml Methanol gelöst. Unter Eiskühlung wurde die filtrierte "Guajacinsäure"-Lösung in kleinen Anteilen der Diazomethanlösung unter Rühren zugesetzt. Es setzte sich bei nur geringer "Guajacinsäure"-Konzentration sehr schnell ein Niederschlag ab. Nach Vereinigung der Lösungen wurde das Gemisch 24 Stunden stehengelassen. Darauf wurde die aetherische Lösung bis zur Hälfte eingeengt, um überschüssiges Diazomethan zu vertreiben. Es wurde 4mal mit angesäuertem Wasser ausgewaschen, um überschüssiges Methanol zu entfernen. Nicht methylierte Phenole wurden durch viermaliges Ausschütteln mit je 50 ml n-Natronlauge herausgelöst. Die Lauge färbte sich gelb. Es ließ

sich nicht die gesamte "Guajacinsäure" methylieren. Die Aetherlösung wurde vom Niederschlag abfiltriert und Filtrat und Niederschlag getrennt aufgearbeitet. - Die Aetherlösung wurde 3mal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach dem Trocknen der Substanz wurde sie in Dioxan gelöst und Petrolaether $_{50-70^{o}}$ ausgefällt. Die Ausbeute der aetherischen Lösung war so gering, daß diese Fraktion nicht weiter untersucht wurde. Die Ausbeute des Niederschlages betrug nach Aufarbeitung und Reinigung durch zweimaliges Umfällen 0,65 g. Schmp. 165 - 175°.

b. Methylierung mit Dimethylsulfat

1 g "Guajacinsäure" wurde in 15 ml 2n-Natronlauge gelöst und filtriert. Dem Filtrat wurden unter Rühren tropfenweise 3 ml Dimethylsulfat zugefügt. Man arbeitete anfangs im Eisbad, rührte dann 2 Stunden bei Raumtemperatur. Das Methyl-Produkt setzte sich braunölig am Gefäßboden ab. Um den Überschuß an Dimethylsulfat zu vertreiben, kochte man jetzt 1/2 Stunde auf dem Wasserbad. Das Reaktionsprodukt ballte sich am Rande des Gefäßes zusammen. Nach dem Erkalten goß man die überstehende Flüssigkeit ab, wusch mehrere Male mit Wasser und trocknete. Nach dem Umfällen aus Dioxan/Petrolaether $_{50-70^{o}}$ erhielt man 0,4 g einer hellbraunen amorphen Substanz. Schmp.: 160 - 165°.
Die "Methyl-Guajacinsäure" löste sich in Pyridin, Dioxan, Eisessig.

Die Werte der Molekulargewichtsbestimmungen liegen zwischen 975 und 1890. Bei Außerachtlassung der extremen Werte errechnet sich für die "Methyl-Guajacinsäure" ein Molekulargewicht zwischen 1300 und 1500. Die nachfolgenden Angaben über die Methoxyl-Gehaltsbestimmungen zeigen erneut, daß die Methylierung nicht vollständig ist; vor allem bei der Methylierung mit Diazomethan. - Bei einem Vergleich mit der Acetylgruppen-Bestimmung wäre hier ein prozentualer Methoxylgehalt ebenfalls in Höhe der "Guajaconsäure" zu erwarten gewesen.

	Mol.-Gew.	%-OCH_3
Methylierte Substanz A der "Guajaconsäure"	388	31, 9
Methylierte Substanz B der "Guajaconsäure"	752	33, 5
"Methyl-"Guajacinsäure"	1300-1500	26, 4 (Dimethylsulfat) 13, 3 (Diazomethan)

Die Methylierung der "Guajaconsäure" erfolgte analog der Methode (a) für "Guajacinsäure" in aetherischer Lösung. Aus 10 g "Guajaconsäure" wurden nach der ersten Umfällung aus Essigester/Cyclohexan 7, 6 g "Methyl-Guajaconsäure" gewonnen. Schmp. 92°.

19. Hydrolyseversuche der "Guajacinsäure"

Die Einwaage für jeden Ansatz betrug 0, 3 g "Guajacinsäure". Die Aufarbeitung erfolgte jeweils so, daß das Reaktionsgemisch in Wasser ausgefällt und abzentrifugiert wurde. Die Niederschläge wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Dioxan/Wasser umgefällt.

Hydrolyse-Medium	Temperatur	Zeit	Schmp.
20 %-H_2SO_4	90-100°	24 Stunden	230 - 250°
5 %-H_2SO_4	90-100°	2 Stunden	215 - 225°
5 %-methanol. H_2SO_4	90-100°	4-5 Stunden	175 - 180°
5 %-methanol. H_2SO_4	90-100°	15 Stunden	175 - 185°
10 %-methanol. H_2SO_4	90-100°	15 Stunden	165 - 170°
0, 5 n-methanol. KOH	90-100°	3 Stunden	290 - 300°
2n-NaOH	20°	8 Tage	230 - 240° nach dem DC der "Guajacinsäure" fast identisch
2n-NaOH	20°	4 Tage	
2n-NaOH	20°	1 Tag	
2n-NaOH	90-100°	1/4 Stunde	
2n-NaOH	90-100°	1/2 Stunde	
2n-NaOH	90-100°	1 Stunde	

20. Aetherspaltung mit Jodwasserstoffsäure

300 mg "Guajacinsäure" wurden mit 5 ml Jodwasserstoffsäure versetzt und unter gelegentlichem Umschütteln 30 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Ansatz bildete eine homogene viskose Masse. Anschließend wurde mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt und mit Natriumsulfit entfärbt.

a. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert, gewaschen, getrocknet, in Aceton gelöst und das Filtrat im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt etwa 200 mg einer dunkelbraunen Substanz. Der Schmelzpunkt schwankte zwischen 135 und 175°.

b. Die vom Niederschlag abzentrifugierte, gelbgefärbte Flüssigkeit wurde nochmals mit Natriumsulfit entfärbt und mehrmals mit einem Aether-Aceton-Gemisch 10 : 1 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit Hydrogenkarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt etwa 50 mg einer hell-braunen Substanz vom Schmelzpunkt 135 - 140°.

Beide Fraktionen waren im Gegensatz zu allen anderen "Guajacinsäure"-Derivaten sehr gut in Aceton löslich. Die Ergebnisse dieses Versuches änderten sich nicht, wenn man anstatt bei Raumtemperatur zu arbeiten auf dem Wasserbad 1/2 Stunde erhitzte und wie oben aufarbeitete.

21. Hydrierungen

0,2 g Palladium/Kohle/Katalysator 10 %ig wurden in 10 ml eines Gemisches Eisessig/Dimethylformamid 1 : 1 in einer Hydrierente 20 Minuten mit Wasserstoff durchströmt. Anschließend ließ man unter 1 atü Druck den Wasserstoff auf den Katalysator solange einwirken, bis kein Wasserstoff mehr verbraucht wurde und fügte dann 0,3 g "Guajacinsäure" hinzu, die in 15 ml Eisessig/Dimethylformamid 1 : 1 gelöst waren. Nach 4 Tagen war keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr festzustellen. Die Gesamtmenge des aufgenommenen Wasserstoffs betrug 6,9 ml. Das Reaktionsgemisch wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum (15 Torr) auf 1/4 eingeengt. Durch

Eingießen der Lösung in die 10fache Menge Wasser fielen weiße Flocken aus, die abzentrifugiert und mit Wasser dreimal gewaschen und getrocknet wurden. Ausbeute: 0,13 g.

Bei der Schmelzpunktbestimmung zeigte sich folgendes: erhitzte man langsam - etwa bei 200° beginnend - so verkohlte die Substanz bei 280 - 290°; legte man die Substanz dagegen auf eine bis 250° vorgeheizte Platte und erhitzte schnell, so schmolz sie bei 270 - 280°.

22. Benzoyl-Derivat der "Guajacinsäure"

0,5 g "Guajacinsäure" wurden in einem Reagensglas in 15 ml 2n-KOH gelöst bzw. suspendiert und mit 1,5 ml frisch destilliertem Benzoylchlorid tropfenweise versetzt, wobei man nach jeder Zugabe das gut verschlossene Gefäß so lange schüttelte, bis der Geruch nach Säurechlorid verschwunden war. Die Reaktionslösung soll am Schluß noch schwach alkalisch sein. Nach ca. 2 1/2stündigem Stehen (unter gelegentlichem Umschütteln) wurde der gebildete Ester abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Um eventuell vorhandene Benzoesäure herauszulösen, wurde das erhaltene Produkt dreimal mit 5 %iger NaOH geschüttelt. Danach wurde in Eisessig gelöst und in Wasser ausgefällt; man wusch zweimal mit wenig Methanol und trocknete.
Ausbeute: 0,35 g; Schmp. 160 - 165°.

23. Farbreaktionen

Die Substanzen wurden in einem organischen Lösungsmittel gelöst und mit PbO_2 geschüttelt; das PbO_2 wurde anschließend abfiltriert. Die "Guajacinsäure" färbte sich bei diesem Versuch blau-grün, wie schon bei HADELICH erwähnt wird. Nach geraumer Zeit verschwand die Färbung wieder. Die Haltbarkeit der Färbung hing auch davon ab, ob man das Oxydationsmittel in der Lösung beließ oder abfiltrierte.

Substanz	Lösungs-mittel	Oxydations-mittel	Färbung
"Guajaconsäure"	Methanol	PbO_2	kräftige Blaufärbung
"Guajaconsäure"	Dioxan	PbO_2	kräftige Rot-Violett-Färbung
"Guajacinsäure"	Methanol	PbO_2	Blau-Grün-Färbung
"Methyl-Guajacinsäure"	Dioxan	PbO_2	keine Färbung
"Acetyl-Guajacinsäure"	Dioxan	PbO_2	keine Färbung
"Guajacinsäure" hydriert	Methanol	PbO_2	schwache Blau-Grün-Färbung

Unterschiedliche Färbungen zeigten die verschiedenen Bestandteile des Guajakharzes beim Versetzen mit konzentrierter Schwefelsäure.

Guajaretsäure	+	H_2SO_4	⟶	strahlend weinrote Färbung
"Guajaconsäure"	+	H_2SO_4	⟶	Rot-Violett-Färbung (nach einiger Zeit braun)
"Guajacinsäure"	+	H_2SO_4	⟶	Braun-Färbung

24. Oxydation der "Methyl-Guajaconsäure" mit $KMnO_4$

3 g "Methyl-Guajaconsäure" wurden in 70 ml Aceton und 11 ml Eisessig, über $KMnO_4$ destilliert, gelöst, unter Rühren wurden 13 g $KMnO_4$ in Portionen zu 0,5 g eingetragen und jeweils das Verschwinden der Violettfärbung abgewartet; es wurde am Rückfluß gearbeitet. Nach 5 - 6 Stunden war die Oxydation beendet. Die Acetonlösung wurde vom ausgeschiedenen Braunstein abfiltriert und dieser mehrmals mit Aceton gewaschen. Nach Abdestillation des Acetons wurde der Rückstand mit Wasser angeschwemmt und dreimal mit 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Aus der Chloroformlösung ließen sich mit 5 %iger Sodalösung saure Substanzen ausschütteln. Beim Ansäuern mit 3n-H_2SO_4 fiel ein gelbflockiges Kristallmehl aus, das abgesaugt, gewaschen und getrocknet wurde. Die Reinigung erfolgte mittels Sublimation im Oelbad bei 120 - 130° und 3 Torr.

Ausbeute: 0,22 g
Schmp.: 178°
DC: s.S. 81

25. Oxydation von "Methyl-Guajacinsäure" mit $K_2Cr_2O_7$

1,5 g "Methyl-Guajacinsäure" wurden in 75 ml Eisessig, über $KMnO_4$ destilliert, gelöst. Dieser Lösung wurden 15 ml Wasser und 15 g feinpulverisiertes $K_2Cr_2O_7$ zugegeben und die Mischung 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde abfiltriert, im Vakuum die Essigsäure abdestilliert, der grüne Rückstand mit 60 ml H_2O aufgenommen und dieser 3 - 4mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridlösung wurde 3mal mit 30 ml 1 %iger $NaHCO_3$-Lösung behandelt, in die die Säure überging. Beim Ansäuern der $NaHCO_3$-Lösung mit 3n-H_2SO_4 fielen hellgelbe, langsam kristallin werdende Flocken aus. Als Rohprodukt wurden 52 mg Veratrumsäure erhalten. Die Reinigung erfolgte wie oben durch Sublimation.

Ausbeute: 29 mg
Schmp.: 178°
DC: s. S. 81

26. Darstellung von Veratrumsäure[42)]

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer wurden unter kräftigem Rühren und Kühlen zu einer Lösung von 20 g NaOH in 100 ml Wasser 27 g Brom zugetropft, und zwar so, daß die Temperatur unter 10° blieb. Die Lösung wurde auf 0° abgekühlt und 9 g 3,4-Dimethoxyacetophenon - gelöst in 20 ml Dioxan - unterhalb 10° zugetropft. Es wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das gebildete Bromoform wurde im Scheidetrichter abgetrennt, die alkalische Lösung mit 5 g Natriumpyrosulfit ($Na_2S_2O_5$) in 75 ml Wasser versetzt und dann mit konzentrierter Salzsäure vorsichtig ausgesäuert. Die ausgeschiedene Säure wurde abfiltriert und umkristallisiert.

Ausbeute: 6,5 g

Schmp.: 180°

DC: Kieselgel HF_{254} "Merck"

Fließmittel: Benzol/Dioxan/Eisessig 90+25+4 - RF 0,69.

Veratrumsäure, die aus "Methyl-Guajaconsäure" bzw. "Methyl-Guajacinsäure" nach deren Oxydation isoliert wurde, erwies sich mit der synthetisierten Substanz auch im RF-Wert identisch.

27. Trockendestillation der "Guajaconsäure"

a. Trockendestillation bei 760 Torr

In einem 75 ml Rundkolben mit seitlich angeschlossenem Luftkühler und eisgekühlter Vorlage wurden 10 g "Guajaconsäure" in einem mit Innenthermometer versehenen Luftbad langsam erhitzt. Als Luftbad diente ein Bleckgefäß, dessen Öffnung mit einer Asbestplatte verschlossen war. Kolben und Kühler waren so angebracht, daß sie beschränkt drehbar waren.

Als erstes kondensierte bis 210° eine klare, farblose Flüssigkeit, der bis 250° eine klare gelbe Phase folgte, die sich mit der ersten Phase nicht mischte. Bei 250° traten weiße Dämpfe auf, die nicht kondensier-

42) ORGANICUM, 4. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964 (S. 337)

ten. Die höher siedenden Anteile schieden sich z.T. im Kühler als gelb-braune, ölige Stoffe ab. Sie wurden mit Aceton herausgelöst und das Lösungsmittel verdampft. Die Destillation wurde bei 350° beendet.

Die Gesamtausbeute an Destillaten betrug 4,1 g (41 %). Der verkohlte Rückstand betrug 5,7 g (57 %); 0,2 (2 %) der Substanz waren gasförmig entwichen.

b. Trockendestillation bei 3 Torr

Beim Arbeiten im Vakuum von 3 Torr wurde bei dieser Apparatur zwischen gekühlte Vorlage und Ölpumpe noch eine Kühlfalle eingeschaltet, um niedrigsiedende Fraktionen zu fassen. Der Destillationsablauf zeigte, daß die einzelnen Fraktionen um jeweils 30 - 50° zu niedrigeren Temperaturen verschoben wurden. Die bei etwa 220° entstehenden weißen Dämpfe wurden sofort abgesaugt.
Auswaage des Gesamtdestillates: 5,2 g (52 %).
Der verkohlte Rückstand betrug: 4,3 g (43 %).
0,5 g = 5 % der Einwaage waren gasförmig entwichen.
Bei der Destillation wurden Fraktionen bei 200, 250, 300 und 350° aufgefangen.

28. Trockendestillation der "Guajacinsäure"

In ein 10 ml Rundkölbchen wurde 1 g "Guajacinsäure" eingewogen und an ein Kugelrohr angeschlossen, das durch feuchte Tücher gekühlt wurde. In einem Heizblock wurde langsam auf 350° erhitzt. Im Kugelrohr zeigten sich auch hier ab 200° klare weiße Tröpfchen, denen eine gelbliche Flüssigkeit folgte. Ölig - harzige Destillate zeigten sich in dem Bereich ab 280°.
Die Gesamtausbeute an Destillat betrug 0,3 g.
In gleichem Maßstabe wurden Destillationen bei 3 Torr durchgeführt.

Gesamtdestillat:	0,34	(34 %)
Verkohlter Rückstand:	0,58 g	(58 %)
Verlust:	0,08 g	(8 %)

29. Dünnschichtchromatographischer Nachweis der Vanillinsäure

Adsorbens: Kieselgel HF 254 "Merck"

I. Fließmittel : Benzol/Methanol/Eisessig 90 + 10 + 1,5

Detektionsmittel: $FeCl_3$-Lösung

Rf 0,26 Vanillinsäure synth. Farbe: graugrün

Rf 0,26 Schicht 1 des Trockendest. der "Guajacon"- bzw. "Guajacinsäure" Farbe: graugrün

Rf 0,43 Vanillin Farbe: hellrot

II. Fließmittel : Benzol/Dioxan/Eisessig 60 + 6,5 + 0,5

Detektionsmittel: Formalin-Schwefelsäure

Rf 0,6 Vanillinsäure, synth. Farbe: farblos

Rf 0,6 Schicht 1 s.oben Farbe: rotbraun (Verunreinigung)

Rf 0,8 Vanillin Farbe: violett

(Die Platte wurde zweimal entwickelt)

III. Fließmittel : Benzol/Dioxan/Eisessig 90 + 25 + 4

Detektionsmittel: Bromkresol-grün

Rf 0,62 Vanillinsäure, synth. Farbe: gelb

Rf 0,62 Schicht 1 s.oben Farbe: gelb

Rf 0,75 Veratrumsäure Farbe: gelb

30. Darstellung von Vanillinsäure[43)]

Aus einer Lösung von 8,5 g Silbernitrat in 50 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 2,5 g Natriumhydroxid das Silberoxid ausgefällt, gut gewaschen und in einer Lösung von 10 g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser suspendiert. Dieser Suspension wurden bei 55-60° unter Rühren innerhalb 10 Minuten 7,6 g Vanillin derart zugefügt, daß keine Temperatursteigerung eintrat. In das Filtrat vom Silberniederschlag wurde 2 Minuten lang Schwefeldioxid eingeleitet, und die auf 15° abgekühlte Lösung

43) J.A.PEARLS, Org.Synth. 30, 101 (1950)

wurde unter Kühlung mit Eiswasser in 60 ml Salzsäure (1 : 1) eingerührt, wobei die Vanillinsäure kristallin ausfiel.

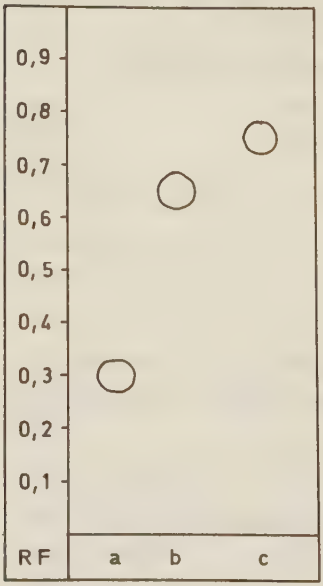
Ausbeute: 7,3 g

Schmp.: 210°

DC: s.S. 31

31. Darstellung von Tiglinaldehyd[44)]

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Innenthermometer und Gaseinleitungsrohr wurden 22 g Acetaldehyd und 29 g Propionaldehyd mit 75 ml Aether gemischt und unter Kühlung mit Wasser sehr langsam mit 1,5 g 15 %iger methanolischer Kalilauge versetzt, wobei die Innentemperatur bei 10 bis 15° gehalten wurde. Anschließend wurde noch 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde immer in Stickstoffatmosphäre gearbeitet. Jetzt wurde sorgfältig mit der äquimolaren Menge Eisessig neutralisiert, vom Natriumacetat abgetrennt,



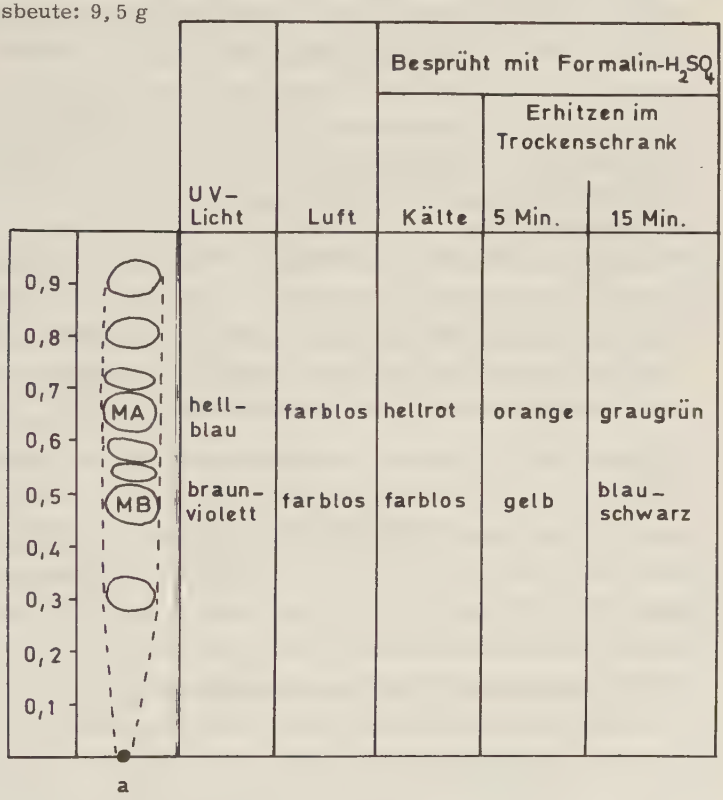
a. Vanillin
b. Guajacol
c. Tiglinaldehyd

Abb. 26: Schematisches Dünnschichtchromatogramm mit Kieselgel HF 254 als Adsorbens und Benzol/Methanol 99 : 1 als Fließmittel

44) ORGANIKUM, 3. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964 (S. 418)

über Calciumchlorid getrocknet und bei 34° (15 Torr) destilliert. Das Destillat wurde nochmals mit $CaCl_2$ getrocknet und bei 15 Torr destilliert.

Ausbeute: 9,5 g



a. "Methyl-Guajaconsäure"

Abb. 27: Schematisches Dünnschichtchromatogramm der "Methyl-Guajaconsäure" mit Kieselgel Hf als Adorbens, Benzol/Aceton 50 : 10 als Fließmittel und Sichtbarmachung der Trennung

32. Präparative Schichtchromatographie der "Methyl-Guajaconsäure"

5 g methylierte "Guajaconsäure" wurden in wenig Methylenchlorid gelöst und über eine 10 cm hohe Säule mit 4 cm Durchmesser, die mit

Kieselgel gefüllt war, von harzigen Startflecksubstanzen gereinigt. Aus der Säule wurden mit einem Aether-Methanolgemisch (97 : 3) 2,5 g Substanz eluiert. Diese Menge wurde auf 10 präparativen Dünnschicht-Platten, wie bei der dünnschichtchromatographischen Auftrennung der "Guajacinsäure" beschrieben, aufgetrennt. Je nach Trenneffekt wurden die Platten 3 - 5mal mit einem Benzol/Acetongemisch (50 : 10) entwickelt. Die Zonen der methylierten Substanz A und B (MA und MB) zeichneten sich durch verstärkte Fluoreszenzlöschung aus. Mit Formalin-H_2SO_4 besprüht gaben sie charakteristische Färbungen (Abb. 27).

Das Methylierungsprodukt MA war unter dem UV-Licht hellblau, nahm nach dem Besprühen mit Formalin-H_2SO_4 schon in der Kälte eine rote Farbe an, die sich beim Erhitzen zunächst noch verstärkte. Das Methylierungsprodukt MB war unter dem UV-Licht braun-violett und wurde nach dem Besprühen und Erwärmen deutlich gelb.

Die beiden Zonen wurden bei Raumtemperatur 3mal mit Methanol eluiert und das Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Substanzen wurden erneut in Aceton p.A. aufgenommen, vom nicht abgeschiedenen Kieselgel abfiltriert und wiederum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: Substanz MA 0,026 g, Schmp. 90 - 92°
Substanz MB 0,180 g, Schmp. 96 - 98°.

33. Elementaranalysen der Substanz MB

Gef.:	C 70,88	H 6,51	O 22,46	OCH_3 32,43
	70,43	6,73	22,78	31,51
	70,39	6,78	22,38	31,22

Nach dem Massenspektrum wurde für diese Substanz das Mol.-Gew. 752 bestimmt. Für $C_{44}H_{50}O_{11}$ (Mol.-Gew. 754,9) wurden folgende Werte errechnet:

Ber.:	C 69,97	H 6,67	O 23,30	OCH_3 33,30

Die für die vorgeschlagene Formel $C_{44}H_{52}O_{10}$ (Mol.-Gew. 740,9) errechneten Werte passen weniger gut.

Ber.: C 71,33 H 7,07 O 21,59 OCH_3 29,85

Nicht geklärt ist, und daher vor allem die Schwankungen in den analytischen Werten, bei dieser Substanz das Vorhandensein von einem Sauerstoffatom.

34. Hydrierung der Substanz MB

Die Hydrierung der Substanz MB erfolgte in der Hydrierzahlapparatur mit Palladium-Kohle-Katalysator (10 %) in Eisessig/Dimethylformamid, wie bei der "Guajacinsäure" berichtet. Die Einwaage an Substanz MB betrug 0,117 g. Nach 10 Tagen wurde die Hydrierung beendet. Die aufgenommene H_2-Menge betrug 4,1 ml, berechnet auf Normalbedingungen. Nach der Umfällung aus Essigester/Cyclohexan fiel die Substanz in weiß-gelblichen Flocken an.
Ausbeute: 0,065 g
Schmp.: 88 - 90°

Blindversuch zur Kontrolle der Hydrierung

Wenige mg Substanz MB wurden in 8 ml des Lösungsmittelgemisches Eisessig/Dimethylformamid 1 : 1 1 Stunde auf 80° erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bis auf 2 ml abdestilliert. Durch Eingießen in die 10fache Menge Wasser wurde die Substanz ausgefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dünnschichtchromatographisch ließ sich keine Veränderung der Substanz MB feststellen.

35. Baeyer'sche Probe auf Doppelbindungen

Einige mg Substanz MB wurden in einer Mischung aus 4 ml Aceton und 1 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit einer 0,1 proz. $KMnO_4$-Lösung versetzt. Die Lösung wurde durch die vorhandenen Doppelbindungen entfärbt, gleichzeitig fiel Braunstein aus. - Die Entfärbung trat nicht spontan ein, sondern es dauerte bei jeder Zugabe der Permanganatlösung eine gewisse Zeit, erklärbar durch die Größe des Moleküls.
Blindversuche wurden durchgeführt.

36. Reduktion der Substanz MB mit $LiAlH_4$ [45]

In einem 75 ml Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter, Rückflußkühler mit aufgesetztem $CaCl_2$-Rohr ausgestattet war, wurden 25 mg $LiAlH_4$ in 8 ml absolutem Aether gelöst und langsam 100 mg Substanz MB - gelöst in 25 ml Aether- zugetropft. Die Geschwindigkeit wurde so gesteuert, daß der Aether leicht siedete. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch eine Stunde unter Rühren am Rückfluß weitererhitzt. Anschließend wurde mit Eiswasser gekühlt und vorsichtig, tropfenweise so lange mit Eiswasser versetzt, als noch H_2 entwickelt wurde. Anschließend wurde der Niederschlag durch Zugabe von 0,5 ml 10 proz. H_2SO_4 gelöst, im Scheidetrichter getrennt und noch 3mal ausgeaethert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.
Ausbeute: 0,078 g
Schmp.: 87 - 89°

37. Darstellung von α-Brom-propionylchlorid

In einem 500 ml Zweihalskolben, der mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Gasableitungsrohr versehen ist, werden 110 g frisch destilliertes Thionylchlorid zum Sieden erhitzt. 65 g reine Propionsäure werden in kleinen Anteilen zugegeben, wobei die Mischung etwa 1 Stunde in gelindem Sieden gehalten wird; dann wird weitere 1 1/2 Stunden am Rückfluß gekocht, um gelöstes SO_2 zu vertreiben. Nach dem Abkühlen wird 0,5 g roter Phosphor hinzugefügt. Darauf wird weiter erhitzt und zu der siedenden Lösung während ca. 3 Stunden 155 g trockenes Brom getropft. Die Mischung wird weitere 6 Stunden gekocht bis die HBr-Entwicklung fast ganz aufgehört hat. Anschließend wird zweimal destilliert.
Ausbeute: 127 g (87,3 % d.Th.); Sdp. $_{35-37}$ 54 - 56°;
(Lit.Sdp. $_{35-37}$ 47 - 49°)

---

45) ORGANIKUM, 3.Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964 (S. 461)

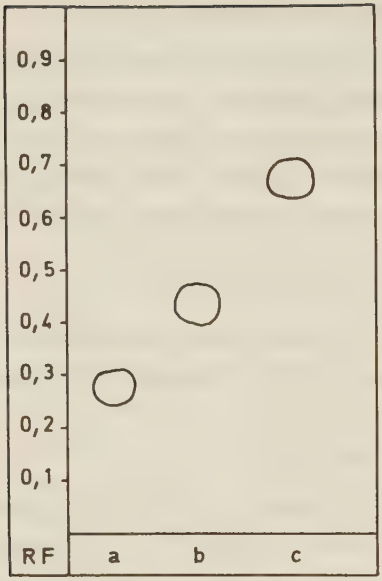
38. Darstellung von α-Brom-propionsäure-phenylester

a. In einen mit Rührer, Kühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wiegt man 50 g Phenol und läßt mit einem Tropftrichter langsam 90 g α-Brom-propionylchlorid unter Kühlung im Eisbad zutropfen. Dann rührt man 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend erwärmt man langsam auf 140° und hält diese Temperatur 5 Stunden. Es wird destilliert.
Ausbeute: 71 g (58 % d. Th.); Sdp. $_{10}$: 120°.

b. Man erhitzt 28 g Phenol in 50 ml α-Brom-propionylchlorid unter Rückfluß langsam auf 135 - 140° und hält diese Temperatur 30 Minuten. Anschließend wird destilliert.
Ausbeute: 30,5 g (44,6 % d. Th.); Sdp. $_{10}$: 120°

c. 23 g Phenol werden in 40 g Pyridin gelöst und unter Eiskühlung vorsichtig mit 43 g α-Brompropionylchlorid versetzt. Es wird 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch gießt man langsam in Eiswasser und säuert mit verdünnter HCl vorsichtig an. Der flüssig abgeschiedene Ester wird mit Aether ausgeschüttelt, die Aetherphase mit Hydrogenkarbonatlösung neutralisiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und der Aether verdampft. Der zurückbleibende Ester wird destilliert.
Ausbeute: 27 g = 47,2 % d. Th.
Sdp. $_{10}$: 120°

Die einzelnen Synthesestufen werden dünnschichtchromatographisch auf Einheitlichkeit kontrolliert. Abb. 28 zeigt die Trennung des Säurechlorids, Phenols und Esters.



a. α-Brom-propionylchlorid
b. Phenol
c. α-Brom-propionsäure-phenylester

Abb. 28: Schematisches DC mit Kieselgel HF 254 "Merck" als Adsorbens und Petrolaether/Ameisensäureaethylester/Aceton/Ameisensäure 75+21+4+1 als Fließmittel

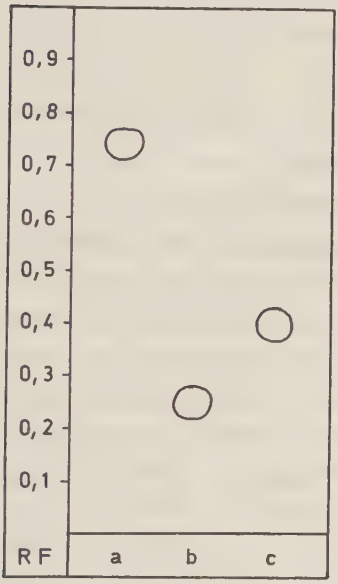
39. Darstellung von 4-Hydroxy-α-brom-propiophenon

1. Unter Kühlung versetzt man 20 g α-Brom-propionsäurephenylester mit 12,5 g $AlCl_3$ (H_2O-frei) und erhitzt das Gemisch, das sich bräunlich gefärbt hat, 24 Stunden auf 125°. Nach der üblichen Aufarbeitung mit Eiswasser und verdünnter HCl erhält man ein dunkles Oel, das man trocknet und dann mit Petrolaether$_{50-70^\circ}$ extrahiert. Die nach dem Erkalten ausgefallenen Kristalle werden einmal aus CCl_4 umkristallisiert und schmelzen bei 97 - 99°.
(Lit. Schmp. 95°) Ausbeute: 2,8 g (14 % d.Th.)

2. Unter Kühlung gibt man zu 48 g Ester in Anteilen 33 g feingepulvertes $AlCl_3$ (H_2O-frei) und läßt 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Den Ansatz läßt man über Nacht stehen, erwärmt dann langsam auf

100° und hält diese Temperatur ca. 3 Stunden. Das Reaktionsgemisch gießt man in 100 ml mit HCl angesäuertes Eiswasser, schüttelt mit Aether aus, wäscht mehrmals mit H_2O, trocknet mit Na_2SO_4 und verdampft den Aether. Der zurückbleibende, braune, ölige Rückstand (42 g) wird mit 17 ml CCl_4 und 8 ml Petrolaether $_{50-70^o}$ versetzt. Nach 48 Stunden hat sich ein Niederschlag gebildet, der aus CCl_4 umkristallisiert wird.

Ausbeute: 10,3 g (21,4 % d. Th.); Schmp. 97 - 99°.



a. α-Brom-propionsäure-phenylester
b. α-Brom-p-hydroxypropiophenon
c. p-Acetoxy-α-brom-propiophenon

Abb. 29: Schematisches DC mit Kieselgel HF 254 als Adsorbens und Petrolaether/Ameisensäureaethylester/Aceton/Ameisensäure 75 + 11,5 + 11,5 + 1 als Fließmittel

3. In einem Kolben werden 105 ml getrockneter CS_2 mit 75 g feingepulvertem $AlCl_3$ (H_2O-frei) versetzt. Unter Eiskühlung werden 54 g α-Brom-propionylchlorid zugetropft, und unter weiterer Kühlung gibt man in Anteilen 30 g Phenol zu. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur und gießt dann das Reaktionsgemisch langsam in HCl-Eis-

wasser. Die CS_2-Schicht wird abgetrennt und der Schwefelkohlenstoff verdampft. Die wässerige Phase wird kurz mit Aether ausgeschüttelt und der Aether verdampft. Die verbleibenden Rückstände nimmt man wieder in Aether auf, wäscht mit schwacher Hydrogenkarbonatlösung und Wasser neutral, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft den Aether ab. Zurück bleibt ein dunkelbrauner, öliger Rückstand (67 g). Er wird mit 40 ml CCl_4 versetzt und zur Kristallisation in den Eisschrank gesetzt. Nach einigen Tagen bildet sich ein Niederschlag, der aus CCl_4 umkristallisiert wird.

Ausbeute: 18,2 g (25,2 % d.Th.); Schmp. 97 - 99°.

$C_9H_9O_2Br$ (229,0)	Ber.:	C 47,28	H 3,97	O 13,86	Br 34,89
	Gef.:	C 47,31	H 4,05	O 13,71	Br 34,83

40. Darstellung von 4-Acetoxy-α-brom-propiophenon

1. 3,5 g 4-Hydroxy-α-brom-propiophenon werden 3 Stunden bei Raumtemperatur der Acetylierung durch 14,5 ml Acetanhydrid und 3 Tropfen konzentrierter H_2SO_4 unterworfen. Das Reaktionsgemisch, das sich bräunlich gefärbt hat, wird in eiskaltes Wasser getropft, wobei das Wasser trübe wird. Der Ester scheidet sich zunächst ölig ab, ballt sich aber nach geraumer Zeit zu einer weißen, amorphen Masse zusammen. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und aus Methanol/Wasser 1 : 1 umkristallisiert.

Ausbeute: 3,1 g (74 % d.Th.); Schmp. 51 - 53°, (Lit. Schmp. 49 - 51°).

2. Der oben beschriebene Ansatz wird 2 Stunden auf 80 - 100° erwärmt und gerührt. Aufarbeitung wie oben.

Ausbeute: 3,7 g (88 % d.Th.); Schmp. 51 - 53°.

3. 3 g 4-Hydroxy-α-brom-propiophenon werden mit 14 ml Acetanhydrid versetzt und 1,5 g geschmolzenes Natriumacetat zugefügt. Man erhitzt 3 Stunden im Oelbad auf 140°. Nach dem Erkalten gießt man die braune Lösung in ca. 50 ml Eiswasser, wobei sich der Ester zunächst ölig, später amorph abscheidet. Man arbeitet weiter wie oben.

Ausbeute: 2,8 g (80 % d.Th.); Schmp. 51 - 53°.

$C_{11}H_{11}O_3Br$ (271, 1) Ber.: C 48, 73 H 4, 09 Br 29, 48 $OCCH_3$ 15, 85
Gef.: C 48, 71 H 4, 21 Br 29, 40 $OCCH_3$ 15, 55

41. Kupferpulver

5, 5 g $CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$ werden in 30 ml ausgekochtem Wasser warm gelöst. Unter ständigem Rühren werden 1, 3 g Zn - Pulver zugegeben. Man läßt einige Zeit rühren und saugt ab. Dann wird mit HCl/H_2O 1 : 1 gewaschen und abgesaugt, mit abgekochtem Wasser und zum Schluß mit Alkohol gewaschen. Im Vakuum-Exsiccator wird schnell getrocknet.
Ausbeute: 1 g

42. Dimerisierungsversuch

3 g 4-Acetoxy-α-brom-propiophenon werden mit 3, 5 g frisch gefälltem Kupfermehl in 30 ml getrocknetem Xylol 48 Stunden im Oelbad am Rückfluß gekocht. Man arbeitet mit Magnetrührer, Badtemperatur 140 - 150°. Die Lösung siedet unter Schaumentwicklung. Nach 48 Stunden wird das Kupferpulver abfiltriert und das Xylol bei ca. 30° und 12 Torr abdestilliert. - Infolge der starken Schaumentwicklung ist die Vakuumdestillation schwierig. - Nachdem 3/4 des Lösungsmittels abdestilliert sind, kann eine gelblich-braune Substanz abfiltriert werden. Nach vollständigem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man nochmals einen festen Rückstand. Die Substanz wird aus Methanol/H_2O bzw. CCl_4/Methanol umkristallisiert.
Ausbeute: 1, 2 g (28, 2 % d. Th.); Schmp. 148°.

Die erhaltene Substanz wird als p-Hydroxy-propiophenon identifiziert:
$C_9H_{10}O_2$ (150, 1) Ber.: C 71, 97 H 6, 71
Gef.: C 71, 83 H 6, 64

43. Reduktion von α-Brom-4-hydroxypropiophenon

Zu 4 g α-Brom-4-hydroxypropiophenon, das mit 75 ml 80 %igem Eisessig vermischt ist, werden 3, 5 g Natriumjodid hinzugefügt und unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb 3 Stunden 22 g Zinkstaub in klei-

nen Portionen eingetragen. Es wird über Nacht gerührt. Das ausgefallene Zinkacetat wird abgenutscht und mit 80 %iger Essigsäure nachgewaschen. Nach dem Verdampfen der Essigsäure im Vakuum bei 40°, wobei noch mehr Zinkacetat ausfällt, wird der Rückstand in Aether/Wasser gelöst. Die Aetherphase wird neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und der Aether verdampft. Der Rückstand wird aus 35 %igem Methanol umkristallisiert.
Ausbeute: 3,2 g; Schmp. 149°.

44. Darstellung von p-Acetoxypropiophenon

400 mg des vermutlichen Dimer-Produktes (Schmp. 148°) werden mit 0,8 ml getrocknetem Acetanhydrid und mit 0,5 g geschmolzenem Natriumacetat versetzt und am Rückfluß 3 Std. bei 140° im Oelbad erhitzt. Dann wird das Gemisch in 50 ml Eiswasser gegossen und die gelb-orange farbene amorphe Substanz abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Es wird aus Methanol/H_2O 1 : 1 umkristallisiert.
Ausbeute: 0,28 g; Schmp. 58 - 59° (Lit. Schmp. 62°).

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,2)	Ber.:	C 68,73	H 6,29	$OCCH_3$ 22,40
	Gef.:	C 68,79	H 6,14	$OCCH_3$ 22,94

Lebenslauf

Am 10. März 1939 wurde ich, Hartmut Ulrich, als dritter Sohn des Landwirts Ottomar Ulrich und seiner Ehefrau Leonie Ulrich, geb. Krahl, in Wiesenbusch, Kreis Glogau/Schlesien geboren.

Von 1945 an besuchte ich die Volksschule in Niedermarsberg/Sauerland und nach deren Abschluß das Staatliche Aufbaugymnasium in Rüthen/Möhne, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Marien-Apotheke in Niedermarsberg bestand ich 1962 die Pharmazeutische Vorprüfung in Arnsberg/Westfalen. Zum S/S 1962 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Philipps-Universität in Marburg und legte dort im April 1965 die Pharmazeutische Prüfung ab. Nach der anschließenden Kandidatenzeit in der Marien-Apotheke in Niedermarsberg begann ich im März 1966 unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen mit der vorliegenden Arbeit. Ab Juli 1966 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig und ab Juli 1968 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Am 4. August 1967 heiratete ich die Apothekerin Fräulein Monika Speer.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Professor Dr. H. Auterhoff - die Professoren und Dozenten H. Böhme, F. Eiden, P. List, R. Neidlein, R. Schmitz (Pharmazie); K. Dimroth, C. Mahr (Chemie); H. Kuhn (physikal. Chemie); H. Drawert, H. Kating, K. Mägdefrau, H. Metzner, H.A.v. Stosch (Botanik); W. Walcher (Physik); R. Siegert (Hygiene); F. Lembeck, M. Siess (Pharmakologie); G. Weitzel, E. Buddecke (Physiolog. Chemie).